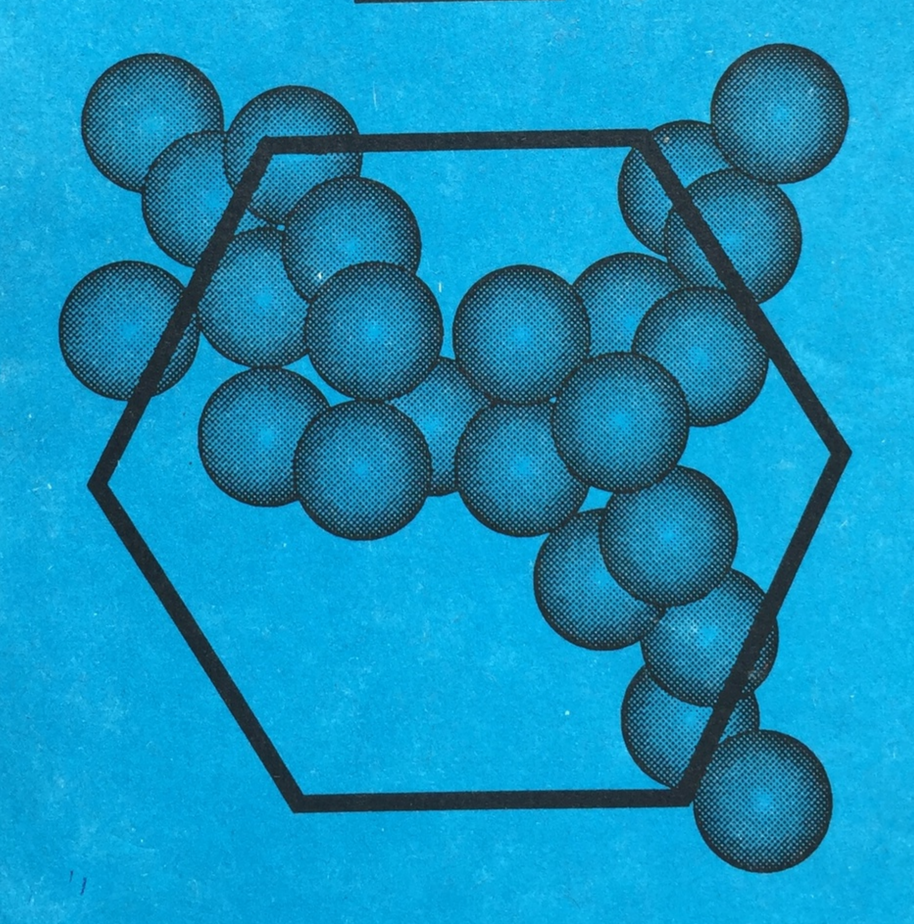
П. Ласло

# ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Том 1



Издательство «Мир»

ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

ÉCOLE POLYTECHNIQUE
DÉPARTEMENT DE
CHIMIE

Promotion 1988

1[ère] année

MAJEURE CHIMIE

# LOGIQUE
# DE LA SYNTHÉSE ORGANIQUE

COURS
POUR LA MAJEURE DE CHIMIE

Tome I

Pierre Laszlo

ÉDITION 1990

П. Ласло

# ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В 2-х томах

## Том 1

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

Перевод с французского
Е. А. Ивановой
под редакцией
д-ра хим. наук, проф. М. Г. Гольдфельда




Москва «Мир» 1998

УДК 547+54.057
ББК 24.2
Л26

**Ласло П.**

Л26 Логика органического синтеза: В 2-х томах: Пер. с франц. Т. 1 — М.: Мир, 1998. — 229 с., илл.

ISBN 5-03-002864-1

Книга французского автора — профессора знаменитой Политехнической школы — концентрирует внимание студентов на самом главном в синтетической органической химии и в то же время открывает перед ними множество «окон» в «большую» химию, ориентируя на самостоятельную работу.

В т. 1 излагаются основы органического синтеза, теоретические сведения, рассматриваются в общем виде реакции различных типов, дается концепция ретросинтетического анализа.

Для студентов всех уровней, изучающих органическую химию, аспирантов, преподавателей вузов и средних учебных специальных учреждений, химиков-органиков.

**ББК 24.2**

*Редакция литературы по химии*

ISBN 5-03-002864-1 (русск.)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

## ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА

Перед вами, читатель, весьма своеобразная книга. Это одновременно и учебное пособие по органическому синтезу, составленное на самом современном уровне, и блестящий лекционный курс, в котором автору в значительной мере удалось сохранить изящество и блеск устного изложения. Вместе с тем это книга мыслителя с широким кругозором, которому есть что сказать слушателю и читателю и за пределами специального предмета.

Необычна и структура книги. Второй том не является продолжением первого, а следует параллельно ему: названия глав в первом и втором томе совпадают. В первом томе изложены теоретические представления и основной фактический материал, во втором — многочисленные примеры и иллюстрации, так что работать с обоими томами следует одновременно. Характерно, что большинство примеров заимствовано из оригинальных научных публикаций последних одного-двух десятилетий или из самых знаменитых классических работ по органическому синтезу. При этом широко привлекается не только материал из собственно органической химии, но и из биоорганики, энзимологии, технологии тонкого органического синтеза.

Несколько слов об авторе книги. Доктор Пьер Ласло — профессор Политехнической школы близ Парижа. Он хранит в памяти массу интересных впечатлений о контактах с крупнейшими химиками современности, об участии в семинарах Вудворда, сотрудничестве с Роалдом Хофманом, о многих научных дискуссиях. Эти впечатления, вкрапленные в ткань курса наряду с экскурсами в историю, эстетику и т. п., ненавязчивы, иногда неожиданны и всегда уместны.

Как известно, во Франции имеются две отчасти конкурирующие системы высшей школы: университеты и так называемые Большие школы. «Эколь Политекник» — старейшая и самая престижная из них. Созданная в годы великой французской революции при участии крупнейших ученых конца 18 — начала 19-го столетия, Поли-

техническая школа на протяжении всей своей истории привлекала к преподаванию самые блестящие научные силы. Уходящие в века традиции, высочайшая репутация, значительные материальные привилегии, превосходное техническое оснащение, наконец, прекрасное расположение в живописной местности недалеко от столицы Франции — все это позволяет Политехнической школе формировать свой студенческий корпус на основе сильнейшего конкурса среди абитуриентов. К студентам предъявляются очень высокие требования, курсы составлены на самом высоком уровне, а учеба требует значительного напряжения сил. Курс Пьера Ласло отвечает именно таким требованиям. Это отнюдь не легкое чтение и далеко не «введение» в оргсинтез. От читателя ожидается приличное знание органической химии и определенные навыки «химического мышления». В то же время ясность теоретической мысли, отчетливое и предваряющее факты изложение некоторых основополагающих идей с последующим многократным обращением к ним на конкретных примерах дадут читателю, обладающему некоторым упорством, совершенно исключительное удовлетворение, ибо химия предстает здесь не как случайный набор рецептов, а как стройная, логичная, интеллектуально мощная область деятельности.

В книге органический синтез описан как высокое искусство, ибо автор как истинный француз весьма склонен к эстетическому восприятию своего предмета. В то же время она дает надежные ключи к тому, как «поверить алгеброй гармонию». Нет никакого сомнения, что каждый, кто уже серьезно и вдумчиво готовится к профессиональной деятельности в области органической химии, найдет эту книгу полезной и интересной. Многое почерпнут из нее и опытные химики, в частности преподаватели. Думаю, будут и такие читатели, которых именно эта книга склонит к органическому синтезу как главному делу жизни.

Издатели перевода благодарят автора и Политехническую школу за предоставленное безвозмездно право публикации русского перевода.

*М. Гольдфельд*

Прервав над логикой усердный труд,
Студент оксфордский с нами рядом плелся,
Едва ль беднее нищий бы нашелся:
Не конь под ним, а щипаная галка,
И самого студента было жалко
Такой он был обтрепанный, убогий,
Худой, измученный плохой дорогой.
Он ни прихода не сумел добыть,
Ни службы канцелярской. Выносить
Нужду и голод приучился стойко.
Полено клал он в изголовье койки.
Ему милее двадцать книг иметь,
Чем платье дорогое, лютню, снедь.
Он негу презирал сокровищ тленных,
Но Аристотель — кладезь мыслей ценных —
Не мог прибавить денег ни гроша,
И клерк их клянчил, грешная душа,
У всех друзей и тратил на ученье,
И ревностно молился о спасенье
Тех, щедрости которых был обязан.
К науке он был горячо привязан.
Но философия не помогала
И золота ни унца не давала.
Он слова лишнего не говорил
И слог высокий мудрости любил —
Короткий, быстрый, искренний, правдивый;
Он сыт был жатвой с этой тучной нивы.
И, бедняком предпочитая жить,
Хотел учиться и учить других...

*Дж. Чосер.*

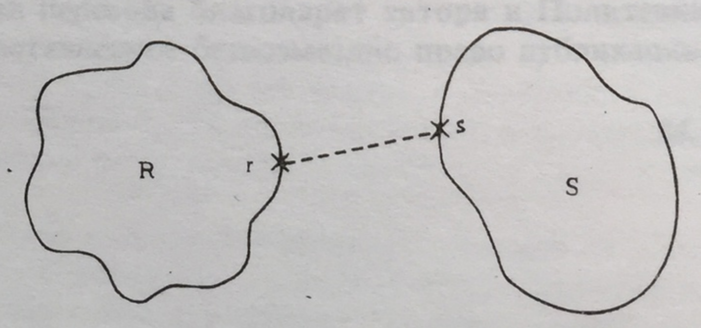
Кентерберийские рассказы. — М.: Правда, 1988, сс. 36—37. Перевод *И. Кашкина*

# ВВЕДЕНИЕ

Два фактора определяют ход большинства реакций в органической химии — это взаимодействие зарядов и орбитальное соответствие. Именно поэтому мы посвящаем начало нашей книги рассмотрению фундаментального различия между этими двумя факторами, которые тесно связаны с понятием о жестких и мягких кислотах и основаниях. Взаимодействие жесткой кислоты с жестким основанием определяется взаимодействием зарядов, в то время как реакция мягкой кислоты с мягким основанием протекает под орбитальным контролем. Введение завершается также весьма полезными термохимическими данными, поскольку простое сложение инкрементов двух фрагментов, образующих молекулу, позволяет оценить энтальпию образования вещества. Курс содержит также примеры, иллюстрирующие весьма важный, воистину основополагающий факт: некоторые существенные свойства атома или группы атомов сохраняются при переходе их из одной молекулы в другую.

## 1. Орбитальный и зарядовый контроль

Рассмотрим некоторую супермолекулу R + S, образовавшуюся путем соединения молекул R и S, обращенных друг к другу атомами r и s, так что основное взаимодействие происходит именно меж-

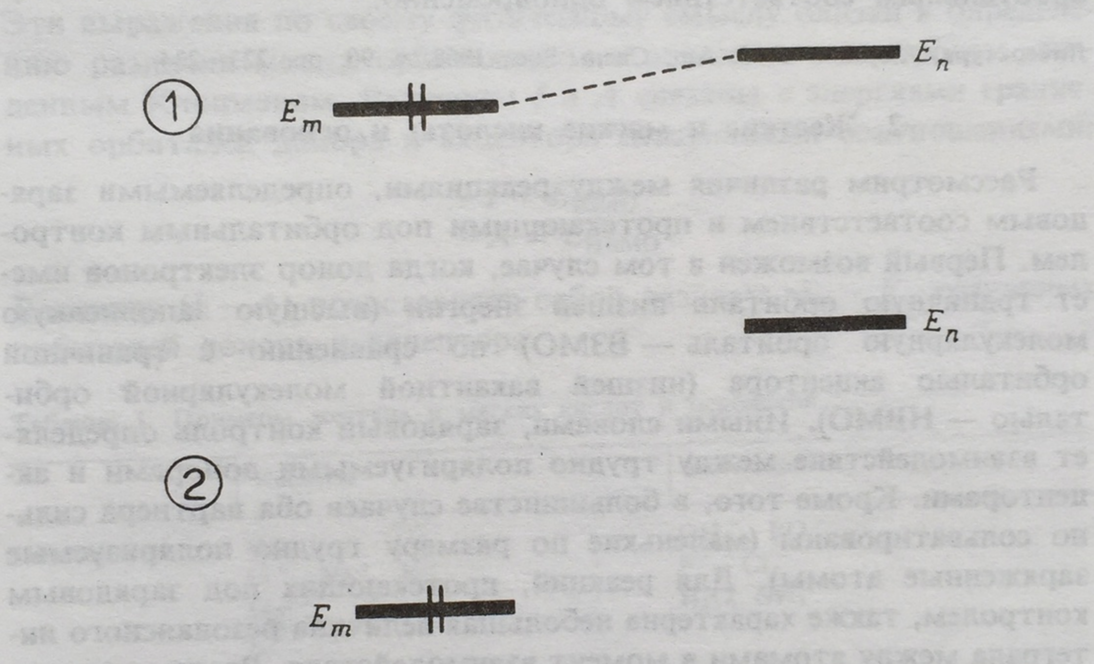



ду этими атомами. Возможны два крайних случая. В случае 1 внешние орбитали донора (для определенности пусть это будет R)

и акцептора (S) обладают энергиями одинакового порядка, тогда преобладающее взаимодействие можно описать в рамках теории возмущений достаточно простым выражением:

$$E = 2c_r^m c_s^n \beta$$

где $c_r^m$ и $c_s^n$ — коэффициенты атомных орбиталей атомов r и s, с которыми они входят в молекулярную орбиталь $m(n)$, $\beta$ — резонансный интеграл, описывающий образование ковалентной r—s-связи. В этом случае говорят об орбитальном контроле. Большинство реакций, рассматриваемых в данной книге, протекает под орбитальным контролем.




В случае 2, напротив, граничные орбитали донора и акцептора сильно различаются по энергии (практический критерий $E_n - E_m \gg 4\beta^2$), и перенос электрона становится невозможным. Выражение принимает следующий вид:

$$2(c_r^m)^2(c_s^n)^2\beta^2/(E_n - E_m)$$

Если знаменатель становится очень большим, то ковалентный член сильно уменьшается, а взаимодействие молекул R и S сводится к кулоновскому взаимодействию соседних атомов r и s, несущих электрические заряды $q$(r) и $q$(s) и образующих ионную пару. В этом случае кулоновское взаимодействие атомов r и s сопровождается частичной десольватацией $\Delta_{solv}$ центров r и s, а изменение энер-

гии в результате R—S-взаимодействия описывается следующим уравнением:

$$\Delta E = -q_r q_s \Gamma/\varepsilon + \Delta_{solv}$$

где Г — величина кулоновского взаимодействия атомов r и s, $\varepsilon$ — «эффективная» диэлектрическая проницаемость, характеризующая электрические потери в среде по соседству с атомами r и s при их взаимодействии. В этом случае говорят о зарядовом контроле. Значительная часть реакций, рассматриваемых в данной книге, протекает под зарядовым контролем. Однако большинство химических процессов определяется как зарядовым взаимодействием, так и орбитальным соответствием одновременно.

**Литература.** *Klopman G.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, pp. 223—234.

## 2. Жесткие и мягкие кислоты и основания

Рассмотрим различия между реакциями, определяемыми зарядовым соответствием и протекающими под орбитальным контролем. Первый возможен в том случае, когда донор электронов имеет граничную орбиталь низшей энергии (высшую заполненную молекулярную орбиталь — ВЗМО) по сравнению с граничной орбиталью акцептора (низшей вакантной молекулярной орбиталью — НВМО). Иными словами, зарядовый контроль определяет взаимодействие между трудно поляризуемыми донорами и акцепторами. Кроме того, в большинстве случаев оба партнера сильно сольватированы (маленькие по размеру трудно поляризуемые заряженные атомы). Для реакций, протекающих под зарядовым контролем, также характерна небольшая величина резонансного интеграла между атомами в момент взаимодействия. Введем понятие жестких оснований (доноры) и жестких кислот (акцепторы) Льюиса. Жесткими кислотами и основаниями называют маленькие, заряженные и трудно поляризуемые атомы.

Напротив, большие, незаряженные или несущие небольшой заряд, слабо сольватированные и легко поляризуемые атомы — это мягкие кислоты и основания. Принцип Пирсона относительно силы кислот и оснований Льюиса представляет собой химическое воплощение пословицы «подобное притягивается к подобному»: жесткие кислоты взаимодействуют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями. В том случае, когда соединения близки по своей «мягкости» или «жесткости», взаимодействие протекает легко. Напротив, при реакции между жесткой (мягкой) кислотой и мягким (жестким) основанием соединения проявляют

низкую реакционноспособность. При «жестком» взаимодействии реакция протекает в условиях зарядового соответствия, при «мягком» — орбитального контроля.

Для индивидуального соединения может быть определена «жесткость» $\eta$ той или иной группы. Парр и Пирсон, объединив концепции «жесткости» и электроотрицательности, предложили следующие взаимодополняющие определения:

$$\text{электроотрицательность } \chi = (I + A)/2$$
$$\text{жесткость } \eta = (I - A)/2$$

где $I$ — энергия первичной ионизации, $A$ — сродство к электрону. Эти выражения по своему физическому смыслу близки к определению различия между орбитальным и зарядовым контролем, введенным Клопманом. Величины $I$ и $A$ связаны с энергиями граничных орбиталей донора и акцептора следующими соотношениями:

$$-I = E_{\text{ВЗМО}}$$
$$-A = E_{\text{НВМО}}$$

Величина $(I - A)$ представляет собой разность $E_n - E_m$ граничных орбиталей донора и акцептора.

**Таблица 1.** Примеры жестких и мягких кислот и оснований

| | Кислоты | Основания |
|---|---|---|
| Жесткие | $H^+$<br>$Li^+$, $Na^+$, $K^+$<br>$Mg^{2+}$<br>$Al^{3+}$<br>$Ce^{3+}$ | $OH^-$, $RO^-$<br>$F^-$, $Cl^-$<br>$H_2O$, $NH_3$ |
| Мягкие | $Cu^+$, $Ag^+$, $Au^+$, $Tl^+$, $Hg^+$<br>$Br^+$, $I^+$<br>$Br_2$, $I_2$ | $H^-$, $R^-$<br>$I^-$, $CN^-$, $SCN^-$<br>$R_2S$, $RSH$, $RS^-$ |

**Таблица 2.** Жесткость некоторых катионов (согласно Парру и Пирсону)

| Катион | Жесткость $\eta$, эВ | Катион | Жесткость $\eta$, эВ |
|---|---|---|---|
| $Li^+$ | 35,1 | $Ag^+$ | 6,9 |
| $Na^+$ | 21,1 | $Au^+$ | 5,7 |
| $K^+$ | 13,6 | $Tl^+$ | 7,2 |
| $Mg^{2+}$ | 32,5 | $Hg^+$ | 4,2 |
| $Cu^+$ | 6,9 | | |

**Таблица 3.** Жесткость некоторых анионов (согласно Парру и Пирсону)

| Анион | Жесткость $\eta$, эВ | Анион | Жесткость $\eta$, эВ |
|---|---|---|---|
| $H^-$ | 6,8 | $Br^-$ | 4,2 |
| $F^-$ | 7,0 | $I^-$ | 3,7 |
| $Cl^-$ | 4,7 | | |

**Таблица 4.** Жесткость атомов в нейтральных молекулах (*Komorowski L.* Chem. Phys., 1987, v. 114, pp. 55—71)

| Атом | Молекула | Жесткость $\eta$, эВ | Атом | Молекула | Жесткость $\eta$, эВ |
|---|---|---|---|---|---|
| O | $R_2O$ | 16,2 | | | |
| | $R_2CO$ | 18,8 | | Пиридин | 15,0 |
| S | RSH | 9,94 | | RCN | 15,9 |
| | $R_2S$ | 9,87 | P | $R_3P$ | 9,42 |
| N | $RNH_2$ | 14,7 | F | RF | 45,3 |
| | $R_2NH$ | 14,3 | Cl | RCl | 10,9 |
| | $R_3N$ | 14,0 | Br | RBr | 9,54 |
| | $ArNH_2$ | 12,1 | I | RI | 8,14 |

**Литература.** *Pearson R. G.* J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 3533.
*Klopman G.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, pp. 223—234.
*Komorowski L.* Chem. Phys. Lett., 1983, v. 103, pp. 201—204.
*Pearson R. G.* J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, pp. 7512—7516.
*Pearson R. G.* J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, pp. 6801—6806.
*Pearson R. G.* J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, pp. 6109—6114.
*Komorowski L.* Chem. Phys. Lett., 1987, v. 134, pp. 536—540.
*Komorowski L.* Chem. Phys., 1987, v. 114, pp. 55—71.

**Замечание.** Принцип Пирсона гораздо древнее, чем можно было бы думать. «Итак, сладкое тянется к сладкому, горькое — к горькому, кислота идет к кислоте, тепло переносится к теплу».

*Эмпедокл*, отрывок 90.

## 3. Термохимические данные и их применение

В табл. 5 приведены энергии некоторых простых связей (в ккал/моль). Речь идет о средней энергии диссоциации (гомолитического расщепления) двухатомной молекулы А—В. Энергия гетеролитической диссоциации значительно выше. Так, например, чтобы расщепить углерод-углеродную связь, требуется затратить около 80 ккал/моль, тогда как гетеролитическая диссоциация молекулы

$R_3C^{(+)}Br^{(-)}$ требует затраты около 200 ккал/моль, так как необходимо разорвать связь между двумя противоположно заряженными ионами.

**Таблица 5.** Энергии простых связей (ккал/моль)

| | H | C | N | O | F | Cl | Br | I |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H | 104 | 99 | 93 | 11 | 135 | 103 | 88 | 71 |
| C | | 83 | 83 | 86 | 110 | 79 | 66 | 52 |
| N | | | 38 | 53 | | | | |
| O | | | | | 34 | | | |

**Таблица 6.** Энергии кратных связей (ккал/моль)

| | | | |
|---|---|---|---|
| C=C | 143 | C=O | 178 |
| C≡C | 194 | N=N | 100 |
| C=N | 147 | N≡N | 226 |
| C≡N | 213 | | |

**Таблица 7.** Энергии связей для различных групп в углеводородах

| | |
|---|---|
| $CH_3—C_{тетраэдр}$ | −10 |
| $CH_2—C_{тетраэдр}$ | −5 |
| $CH—C_{тетраэдр}$ | −2 |
| $-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-C_{тетраэдр}$ | 0 |
| $CH_2—C_{тригон}$ | +6 |
| $CH—C_{тригон}$ | 8,5 |

В табл. 6 приведены энергии некоторых двойных и тройных связей. Энергия связи сильно зависит от окружения: так, энергия углерод-водородной связи для тетраэдрического атома углерода составляет 92—98 ккал/моль; для тригонального атома углерода она значительно выше и составляет 108—111 ккал/моль.

В табл. 7 приведены некоторые термодинамические характери-

стики углеводородных групп, найденные экспериментально. Рассмотрим несколько примеров их использования:

1. Теплота образования $\Delta H^\circ$ *н*-бутана

| | |
|---|---|
| $H_3C—C_{тетраэдр} \times 2$ | −20 |
| $H_2C—C_{тетраэдр} \times 2$ | −10 |
| | −30 (−30,36 ± 0,16 эксп.) |

2. Теплота образования $\Delta H^\circ$ неопентана

| | |
|---|---|
| $H_3C—C_{тетраэдр} \times 4$ | −40 |
| $—\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}—C_{тетраэдр} \times 1$ | 0 |
| | −40 (40,27 ± 0,25 эксп.) |

3. Теплота образования $\Delta H^\circ$ этилена

| | |
|---|---|
| $H_2C—C_{тригон} \times 2$ | +12 |
| | (12,45 ± 0,10 эксп.) |

Этот формализм можно применить и для оценки напряжения в циклоалканах:

| *N* | $\Delta H^\circ_{расч}$ | $\Delta H^\circ_{набл}$ | Δ |
|---|---|---|---|
| 3 | −15 | 12,73 | 28 |
| 4 | −20 | 6,78 | 27 |
| 5 | −25 | −18,44 | 6,5 |
| 6 | −30 | −29,50 | 0 |
| 7 | −35 | −28,21 | 7 |

На основании этих данных можно сделать следующие выводы:
1) в циклогексане напряжение отсутствует;
2) в малых циклах напряжение достаточно велико, составляя около 30 ккал/моль как для трехчленных циклов, так и для циклобутана;
3) напряжение в циклопентане и циклогептане невелико и составляет 6—7 ккал/моль.

Такие же расчеты можно провести и для циклоалкенов. Ниже приведены величины байеровского напряжения в ряде циклов

Δ (ккал/моль):

| Циклоалкены | Δ |
|---|---|
| Циклопропен | 54,5 |
| Метиленциклопропан | 41,7 |
| Циклобутен | 30,6 |
| Метиленциклобутан | 28,8 |
| Циклопентен | 6,8 |
| Метиленциклопентан | 6,3 |
| Циклогексен | 2,5 |
| Метиленциклогексан | 1,9 |
| Циклогептен | |
| *цис* | 6,7 |
| *транс* | 27,7 |
| Норборнен | 25 |

Значения байеровского напряжения для полициклических углеводородов с малыми циклами приведены в таблице. Перечислим эти соединения:

| | |
|---|---|
| бициклобутан | 66,5 |
| спиропентан | 65 |
| бициклопропил | 56 |
| бицикло[2,1,0]пентан | 57 |
| бицикло[3,1,0]гексан | 34 |
| бицикло[4,1,0]гептан | 30 |
| кубан | 166 |

Отметим, что для последних соединений напряжение в цикле выше, чем энергия углерод-углеродной связи, но оно распределено между несколькими связями в молекуле.

Рассмотрим величины стандартных энтальпий образования нескольких изомеров ненасыщенных углеводородов. Стабильность

$\Delta H^0$

- 24

- 26,5

- 24,5

- 27

- 29

олефинов уменьшается в ряду: тетразамещенные > тризамещенные > дизамещенные > монозамещенные. Такая последовательность объясняется наличием сверхсопряжения в замещенных соединениях. Найдено, что каждый последующий алкильный заместитель, введенный в молекулу, понижает энергию систем приблизительно на 1,5 ккал/моль.

**Литература.** *Benson S.W.* Termochemical Kinetics, Willey-Interscience, New York, 2 ed., 1976.
*Fuchs R.* J. Chem. Ed., 1984, v. 61, pp. 133—135.
*Vitale D. E.* J. Chem. Ed., 1986, v. 63, pp. 304—306.

# Глава 1

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ПРИСОЕДИНЕНИЯ-ФРАГМЕНТАЦИИ

В этой книге особое внимание уделено реакциям карбонильной группы. Карбонильная группа вступает в реакции как с электрофилами по кислородному атому, так и с нуклеофилами, например карбанионами, благодаря наличию положительного заряда на атоме углерода. Способность взаимодействовать с нуклеофилами используют для защиты карбонильной группы.

В процессе нуклеофильного присоединения по карбонильной группе в образующемся тетраэдрическом интермедиате происходит взаимодействие несвязывающей электронной пары гетероатома с разрыхляющей орбиталью углерод-кислородной $\sigma$-связи. Следствием этого стереоэлектронного эффекта является нестабильность тетраэдрического интермедиата. Реакции присоединения-фрагментации представляют собой один из основных способов синтетического получения новых углерод-углеродных связей.

В настоящей главе также введен ряд новых определений и понятий: об —R/S-конфигурации, энантио- и диастереомерах, активированной метиленовой группе.

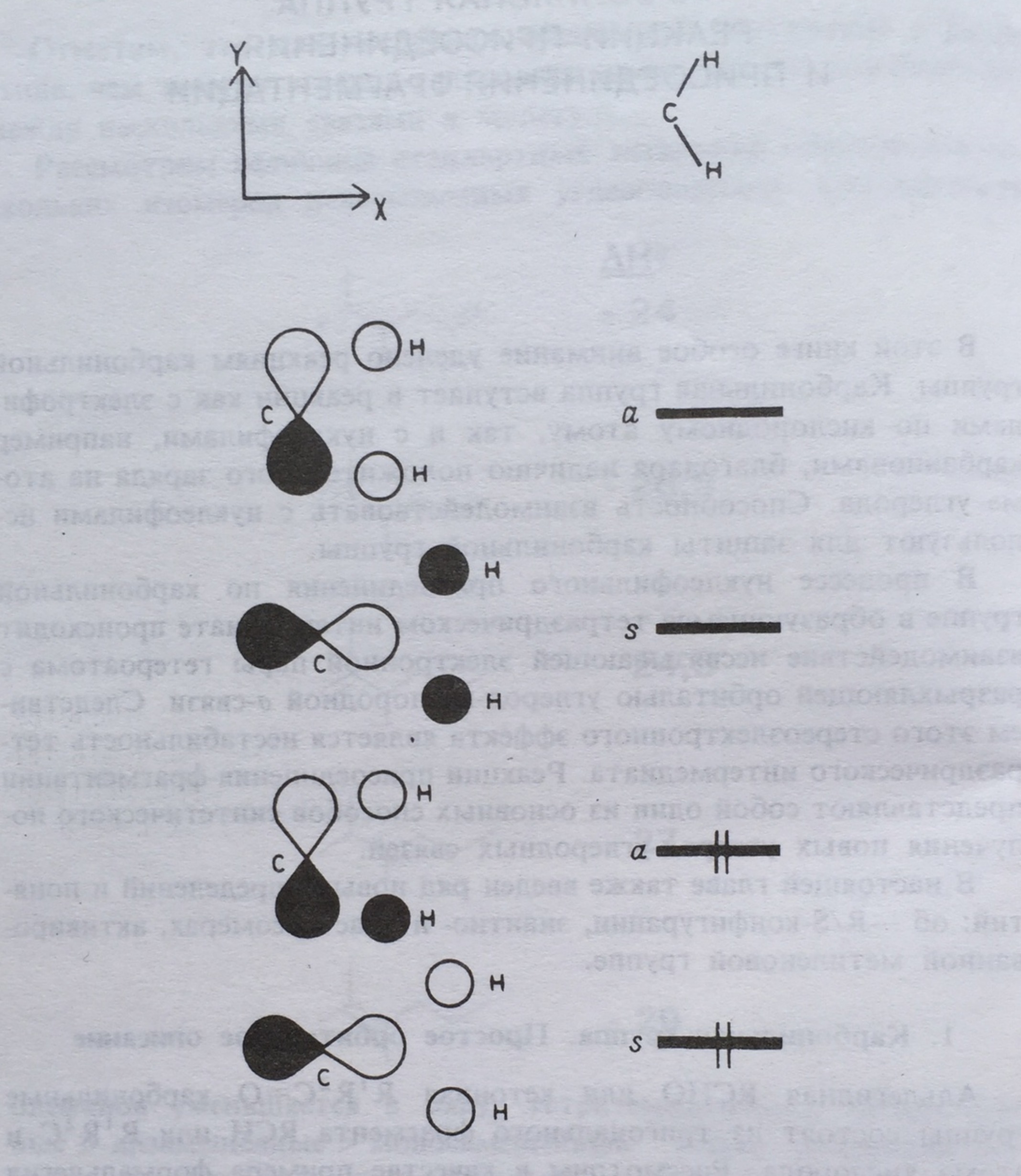
### 1. Карбонильная группа. Простое орбитальное описание

Альдегидная RCHO или кетонная $R^1R^2C{=}O$ карбонильные группы состоят из тригонального фрагмента RCH или $R^1R^2C$ и атома кислорода. Рассмотрим в качестве примера формальдегид HCHO.

Начнем с построения молекулярных орбиталей метиленового фрагмента HCH. Для этого используют $2p_x$- и $2p_y$-орбитали атома углерода и $1s$-орбитали каждого из атомов водорода. Пусть ось $X$ проходит через атомы водорода, а ось $Y$ — перпендикулярно оси $X$ в плоскости молекулы HCHO.

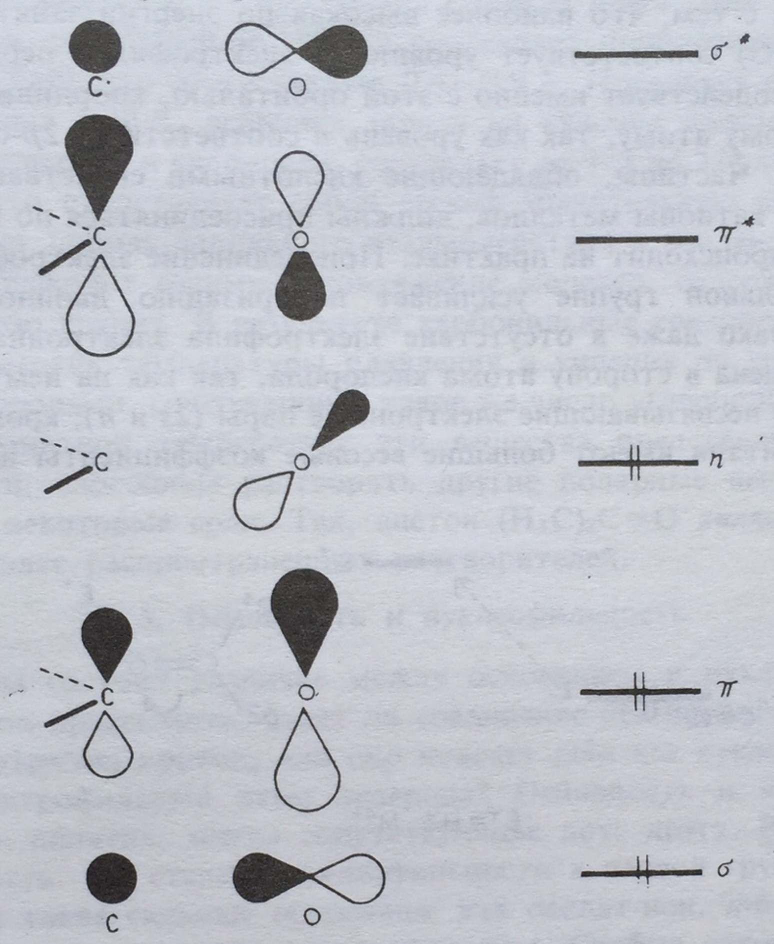
Четыре атомные орбитали дают четыре молекулярные орбитали, которые симметричны ($s$) или асимметричны ($a$) относительно оси $X$. Соответствующие состояния распределяются по энергиям согласно возрастающему числу узлов, как показано ниже на схеме.

2 Зак. 176

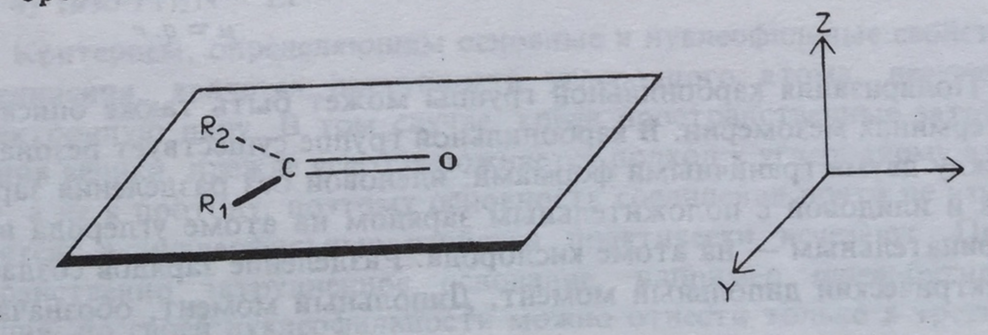



Связь с атомом кислорода осуществляется за счет взаимодействия $2s$- и $2p_x$-атомных орбиталей углерода и $2p_x$ и $2p_y$-орбиталей атома кислорода. При перекрывании $2p_x$(O) и $2s$(C) орбиталей образуются два уровня $\sigma$ и $\sigma^*$. Вторая пара молекулярных орбиталей, $\pi$ и $\pi^*$, получается при перекрывании $2p_z$(O) и $2p_z$(C) атомных орбиталей. Так как кислород более электроотрицателен, чем углерод, уровень $2p_z$(O) ниже по энергии, чем уровень $2p_z$(C); образовавшаяся молекулярная $\pi$-орбиталь имеет больше сходства с $2p_z$(O), т. е. электронная плотность в большей степени сосредоточена на кислороде. Разрыхляющая $\pi^*$-орбиталь, напротив, напоминает атомную $2p_z$(C) орбиталь. В первом приближении $n$-уровень

соответствует одной лишь $2p_y$(O)-атомной орбитали. Два других валентных электрона расположены на атомной $2s$(O)-орбитали.




Такое описание в терминах молекулярных орбиталей предполагает наличие двух типов несвязывающих электронных пар на атоме кислорода: $2s$ и $2p(n)$. ВЗМО — это разрыхляющий $n$-уровень, НВМО — это разрыхляющий $\pi$-уровень, где электронная плотность смещена в сторону атома углерода (молекулярная орбиталь $CH_2$-группы находится в плоскости $XY$, где взаимодействие с $\pi$- и $\pi^*$-орбиталями C=O-группы нулевое).



## 2. Реакции карбонильной группы. Электрофильное присоединение

В связи с тем, что наиболее высокая по энергии занятая орбиталь (ВЗМО) соответствует уровню *n*, электрофил в первую очередь взаимодействует именно с этой орбиталью, координируясь по кислородному атому, так как уровень *n* соответствует 2*p*-орбитали кислорода. Частицы, обладающие кислотными свойствами, т. е. протоны и катионы металлов, должны присоединяться по кислороду, что и происходит на практике. Присоединение электрофила $E^+$ к карбонильной группе усиливает поляризацию двойной связи C=O. Однако даже в отсутствие электрофила электронная плотность смещена в сторону атома кислорода, так как на нем локализованы две несвязывающие электронные пары (2*s* и *n*); кроме того, σ- и π-орбитали имеют большие весовые коэффициенты на атоме кислорода.

$E^+ = H^+, M^{n+}$

$\mu = q \cdot r$

Поляризация карбонильной группы может быть также описана в терминах мезомерии. В карбонильной группе существует резонанс между двумя граничными формами: иленовой без разделения зарядов и илидовой с положительным зарядом на атоме углерода и с отрицательным — на атоме кислорода. Разделение зарядов создает электрический дипольный момент. Дипольный момент, обозначае-

мый буквой $\mu$, можно представить как произведение абсолютной величины зарядов $q$ на расстояние $r$ между ними. Для альдегидов и кетонов дипольный момент $\mu$ составляет приблизительно 1,7—3,7 Д (Дебай), что соответствует 0,4—0,9 Å. Поскольку длина связи C=O равна 1,20 Å, величина заряда на каждом полюсе, т. е. на атомах углерода и кислорода, составляет от 1/3 до 3/4 заряда электрона, что представляет собой весьма значительную величину.

За счет диполь-дипольного взаимодействия в конденсированной фазе происходит взаимное притяжение молекул, содержащих карбонильную группу. В результате карбонильные соединения имеют более высокие температуры плавления и кипения по сравнению с углеводородами, содержащими такое же число углеродных атомов. При комнатной температуре эти вещества представляют собой жидкости, способные растворять другие полярные вещества, например некоторые соли. Так, ацетон $(H_3C)_2C{=}O$ является одним из наиболее распространенных растворителей.

### 3. Основность и нуклеофильность

В чем состоит различие между основанием и нуклеофилом и можно ли предсказать, будет ли соединение реагировать как основание, отрывая протон, или оно поведет себя как нуклеофил, атакуя электрофильный атом углерода? Основность и нуклеофильность — понятия, всегда сопутствующие друг другу. Рассмотрим основность. По степени нуклеофильности к первой группе можно отнести такие сильные основания, как енолят-ион, *н*-бутиллитий, основание, сопряженное с ацетофеноном. Слабые основания типа фторид-аниона, тиофеноксида, аммиака являются также и более слабыми нуклеофилами; они могут быть отнесены лишь ко второй группе.

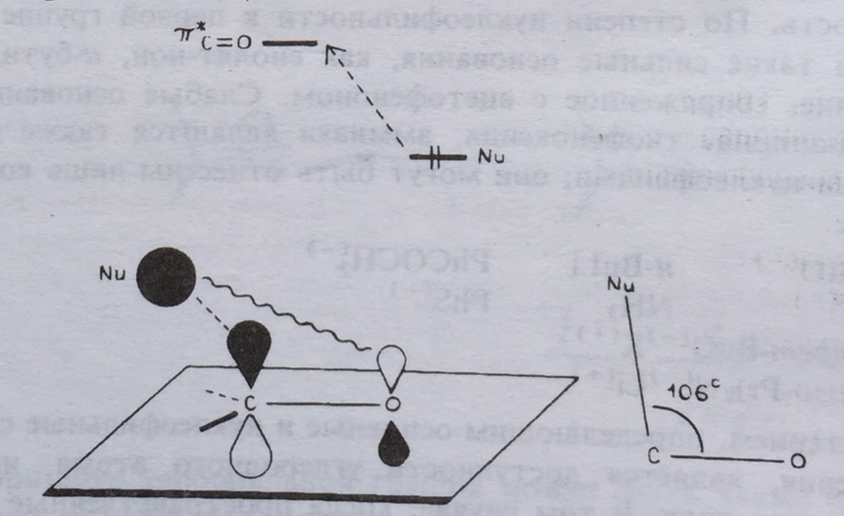
1) $EtO^{(-)}$ *н*-BuLi $PhCOCH_2^{(-)}$
2) $F^{(-)}$ $NH_3$ $PhS^{(-)}$
3) *трет*-$BuO^{(-)}K^{(+)}$
4) (*изо*-$Pr)_2N^{(-)}Li^{(+)}$

Критерием, определяющим основные и нуклеофильные свойства соединения, является доступность углеродного атома, несущего электронную пару. В том случае, когда пространственные затруднения велики, прежде всего осложняется подход к углеродному атому, а не к протону, поэтому основность соединения почти не изменяется, а нуклеофильные свойства практически исчезают. Пространственно затрудненное основание, например *трет*-бутилат калия, по своей нуклеофильности можно отнести только к третьей

группе. Такие пространственно-затрудненные основания, как диизопропиламид лития, можно поместить лишь в четвертую группу. Эти соединения практически не проявляют нуклеофильных свойств и выступают в реакциях только как основания.

## 4. Реакции карбонильной группы. Нуклеофильное присоединение

Во взаимодействии с нуклеофилом принимает участие самая низкая по энергии вакантная орбиталь (НВМО) атома углерода, соответствующая $\pi^*$-уровню, с большим весовым коэффициентом на атоме углерода. Рассмотрим взаимодействие с нуклеофилом, который может подходить к плоскости карбонильной группы с одной из двух сторон. Если происходит связывающее перекрывание с атомной орбиталью $2p_z$ атома углерода, то оно обязательно сопровождается разрыхляющим перекрыванием с атомной орбиталью $2p_z$ атома кислорода, так как они находятся в противоположных фазах $\pi^*$-уровня. Для того чтобы разрыхляющее взаимодействие (нуклеофил—кислород) было минимальным, а связывающее (нуклеофил—углерод) оставалось близким к максимальному, угол между атомами кислорода, углерода и нуклеофилом должен составлять приблизительно 106° (эта величина рассчитана теоретически и найдена экспериментально).




В терминах мезомерии присоединение нуклеофила к карбонильной группе представляет собой переход несвязывающей электронной пары нуклеофила к кислородному атому карбонильной группы. За счет электронной пары нуклеофила происходит образование новой $\sigma$-связи Nu—C, а $\pi$-электронная пара смещается от атома угле-

$$
\begin{array}{c}
{}^{(-)}\mathrm{Nu}: \\
R^2, R^1 > C = \ddot{O} \longrightarrow \left[ R^2, R^1 - C(\mathrm{Nu}) - \ddot{O}:^{(-)} \right] \xrightarrow{H^+} R^2, R^1 - C(\mathrm{Nu}) - OH
\end{array}
$$

рода к атому кислорода (так что вокруг атома углерода остается восемь электронов), т. е. тригональный атом углерода становится тетраэдрическим. В том случае, когда нуклеофил несет отрицательный электрический заряд, перепротонирование анионного тетраэдрического интермедиата приводит к образованию молекулы спирта, являющегося конечным продуктом реакции присоединения.

Карбонильная группа способна реагировать с достаточно большим набором нуклеофилов; ее даже можно назвать «ловушкой нуклеофилов». Сами нуклеофилы можно разделить на две группы: 1) нуклеофилы, несущие отрицательный заряд, и 2) нейтральные нуклеофилы.

Примерами анионных нуклеофилов могут служить гидроксил-ион $OH^-$ (например, гидроксид калия), алкоголят-ион $OR^{(-)}$ (образуется при взаимодействии щелочного металла со спиртом). Приведем также несколько примеров нуклеофилов, содержащих углеродный атом: цианид-ион (KCN), карбанионы (сопряженные основания). Наиболее простым анионным нуклеофилом является гидрид-ион, за счет которого и происходит восстановление карбонильной группы в спиртовую. В качестве исходных соединений, генерирующих гидрид-ион, чаще всего используют гидриды металлов: LiH, NaH, $LiAlH_4$.

| | |
|---|---|
| $H\ddot{\underset{..}{O}}:^{(-)}$ | $H_2\ddot{O}:$ |
| $R\ddot{\underset{..}{O}}:^{(-)}$ | $R\ddot{\underset{}{O}}H$ |
| $:N\equiv C:^{(-)}$ | $\ddot{N}H_3$ |
| $R_3C:^{(-)}$ | $R\ddot{N}H_2$ |
| $H^{(-)}$ | |

Нейтральными нуклеофилами являются все соединения, содержащие гетероатом, способный служить донором несвязывающей электронной пары. К кислородсодержащим нуклеофилам относятся, например, вода и спирты (ROH), а к азотсодержащим нуклеофилам — первичные, вторичные, третичные амины ($RNH_2$, $R_2NH$, $R_3N$) и аммиак.

В тех случаях, когда мы имеем дело с анионным нуклеофилом, не следует забывать о существовании противоиона, обычно катиона металла $M^+$, который, будучи электрофильной частицей, координируется по кислороду карбонильной группы и создает дополнительную поляризацию, облегчающую нуклеофилу атаку по углеродному атому.

Ввести абсолютную шкалу нуклеофильности невозможно, так как проявляемые соединениями нуклеофильные свойства в значительной степени зависят от электрофильных свойств партнера. Мы попытаемся лишь найти общую закономерность, сравнивая энтальпии реакций присоединения к кетонам спиртов (ROH), первичных аминов ($RNH_2$) и синильной кислоты HCN.

$\Delta H$, ккал/моль

$$R^1R^2C{=}O + R^3\ddot{O}H \rightleftharpoons R^1R^2C(OR^3)(OH) \qquad +5\bar{a}+8$$

$$R^1R^2C{=}O + R^3NH_2 \rightleftharpoons R^1R^2C(NHR^3)(OH) \qquad 0\bar{a}+3$$

$$R^1R^2C{=}O + HC{\equiv}N \rightleftharpoons R^1R^2C(CN)(OH) \qquad -1\bar{a}-4$$

Приведенные примеры показывают, что равновесие тем больше сдвинуто в сторону образования аддукта, чем легче несвязывающая электронная пара может быть предоставлена для образования свя-

зи: углерод является лучшим нуклеофилом, чем азот, который в свою очередь лучший нуклеофил, чем кислород.

В дальнейшем мы рассмотрим более подробно проблему стабильности заряженного интермедиата. Здесь лишь заметим, что до настоящего момента мы обсуждали равновесие между исходным реагентом и интермедиатом.

Отметим, что ацетали, образующиеся в результате присоединения двух молекул спирта, могут быть использованы для **защиты** кетонной и альдегидной групп, причем регенерация карбонильной группы весьма проста и представляет собой кислотный гидролиз.

## 5. Защита и регенерация

Присоединение к карбонильной группе двух молекул спирта ROH приводит к образованию ацеталей. Присоединение первой молекулы спирта **катализируется** кислотами; увеличение поляризации карбонильной группы облегчает нуклеофильную атаку по углероду кислородному атому спирта. Аналогичный процесс происходит при присоединении второй молекулы спирта и оксониевому катиону, образовавшемуся в результате отщепления молекулы воды от полуацеталя.

Катализируемый кислотами процесс образования ацеталей включает отщепление молекулы воды; при этом условия, при кото-

рых происходит дегидратация, способствуют превращению производных карбонильных соединений в ацетали.

Весь процесс представляет собой последовательность обратимых реакций. В этом случае к исходному состоянию (карбонильному соединению) можно вернуться из конечного (ацеталя) путем гидролиза в кислой среде.

## 6. Получение различных металлоорганических производных

Рассмотрим более подробно использование карбанионов $R^-$ в качестве нуклеофила. Они могут быть получены тремя основными методами:

1. Отщеплением протона от углеводорода RH при помощи основания, причем отрыв протона от ацетиленового углеродного атома происходит быстро, в то время как отщепление протона от тригонального углеродного атома (алкены) или тетраэдрического (алканы) происходит медленно.
2. Реакцией обмена галогена X на одновалентный металл M в алкилгалогенидах RX.
3. Введением двухвалентного металла, например магния, по связи R—X в алкилгалогенидах.

1) $RH + B^{(-)} \rightleftarrows R^{(-)} + BH$

2) $RX + R'M \rightleftarrows RM + R'X$

3) $RX + M \rightleftarrows RMX$

Нуклеофильное присоединение, как правило, представляет собой быструю реакцию по сравнению с «медленным переносом» протона и медленную по сравнению с «быстрым переносом» протона. Независимо от того, что происходит — нуклеофильное присоединение или перенос протона — скорость реакции определяется величиной $pK_a$ кислоты, сопряженной с основанием, которое образуется в результате обоих процессов; таким образом, наиболее выгодным является образование самого слабого основания. Предположим, например, что ацетилацетон реагирует с соединением $R^{(-)}$. Если $R^{(-)}$ — нуклеофил, то в результате реакции присоединения образуется алкоголят. В том случае, когда $R^{(-)}$ поведет себя как основание, перенос протона сопровождается образованием значительно более слабого сопряженного основания. Второй процесс будет преобладать, что и наблюдается на практике. Перенос протона связи O—H или X—H, где X — галоген, также происходит очень бы-

$+ R^{(-)} \rightleftharpoons$ $O^{(-)}$ $+ RH$

$pK_a = 8$

$R^{(-)}$

$O^{(-)}$ OR

$pK_a \approx 17$

стро. Так, при взаимодействии кетоспирта с металлоорганическим соединением RM перенос протона протекает быстрее, чем реакция нуклеофильного присоединения. Напротив, в том случае, когда субстратом является ацетон, реакция нуклеофильного присоединения идет быстрее, чем перенос протона. Именно так и происходит на практике.

OH RM OM

RM

RO $O^{(-)}M^{(+)}$ OH

Второй метод получения металлоорганических соединений представляет собой реакцию обмена атома галогена на атом металла; скорость этого процесса имеет тот же порядок, что и реакция нуклеофильного присоединения. На практике этот метод чаще всего применяют для получения литийорганических соединений из бром-

RM M

RM

RO $O^{(-)}M^{(+)}$

или иодалканов, а иногда из хлоралканов (но ни в коем случае не из фторалканов). Литийорганические соединения существуют в виде олигомеров $(RLi)_n$ (где $n$ обычно равно 4—6).

$$MR_3,\ RMgBr,\ (RLi)_r,\ (R_2CuLi)_p \text{ и т. п.}$$

Органокупраты, типа $R_2CuLi$, также получают в виде олигомеров $(R_2CuLi)_p$.

В реакциях присоединения металлоорганических реагентов (RM) с карбонильными соединениями катион металла $M^{(+)}$ (или $M^{(n+)}$) взаимодействует с кислородом, а карбанион $R^{(-)}$ присоединяется по углероду карбонильной группы. Образуется тетраэдрический отрицательно заряженный интермедиат. При выделении продуктов реакции происходит замена катиона металла $M^{(+)}$ на протон (реакция кислотного гидролиза), т. е. из алкоголята (алкоксида), являющегося промежуточным соединением, образуется спирт (для каждой из двух плоскостей приведено по одному энантиомеру). Таким образом, вторичные и третичные спирты можно получить реакцией присоединения металлоорганических соединений к альдегидам и кетонам.

$$R^1R^2C{=}O + MR^3 \longrightarrow \left[ R^1R^2R^3C{-}O^{(-)}M^{(+)} \right] \xrightarrow{H_3O^+} R^1R^2R^3C{-}OH$$

В качестве модельной была выбрана реакция формальдегида и метиллития, для которой было рассчитано, что в переходном состоянии катион лития взаимодействует с двумя центрами, несущими отрицательный заряд, — атомом кислорода карбонильной группы и атомом углерода метиленовой группы. В процессе реакции

H
H
C
H
Li
94°
C
O
H
H

происходит восстановление карбонильной группы, однако угол между связями С—О и С—С остается тупым (106° → 94°). Углеродный атом карбонильной группы становится тетраэдрическим; при этом происходит смещение связей С—Н по обе стороны углерод-углеродной связи.

## 7. Активированная метиленовая группа

Карбанионы, способные реагировать с карбонильной группой, можно получить путем переноса протона; основание отщепляет протон от сопряженной с карбанионом кислоты. Для того чтобы сдвинуть равновесие в сторону образования карбаниона $R^{(-)}$:

$$RH + B^{(-)} \rightleftarrows R^{(-)} + BH$$

надо, чтобы молекула RH имела достаточно высокую кислотность, т. е. необходимо стабилизировать сопряженное основание — карбанион $R^{(-)}$.

Присутствие некоторых акцепторных заместителей (обозначим их буквой А) обеспечивает такую стабилизацию. Приведенная ниже таблица демонстрирует повышение кислотности С—Н-связи при появлении у атома углерода одного и особенно **двух акцепторных** заместителей А типа ацетильной $-COCH_3$, эфирной $-COOR'$ или нитрильной $-C\equiv N$-группы.

| RH | $pK_a$ |
|---|---|
| $H_3CCH_3$ | 50 |
| $H_3CCOCH_3$ | 20 |
| $H_3CCOOC_2H_5$ | 25 |

| RH | $pK_a$ |
|---|---|
| $H_3CCN$ | 25 |
| $H_2C(COCH_3)_2$ | 9 |
| $H_2C(COOC_2H_5)_2$ | 13 |
| $H_2C(CN)_2$ | 11 |

Такие заместители, как галогены и нитрогруппа $NO_2$, также оттягивают на себя электронную плотность. В качестве примера приведем несколько граничных форм (в терминах теории резонанса), способных стабилизировать карбанион благодаря наличию одного из названных выше заместителей; причем для такого заместителя,

как нитрогруппа, происходит наложение мезомерного и индукционного эффектов. Соединения класса $H_2CA^1A^2$ называют соединениями с **активированной метиленовой** группой и часто используют для получения карбанионов типа $^{(-)}CHA^1A^2$. Например, малоновый эфир $H_2C(COOC_2H_5)_2$ содержит активированную метиленовую группу благодаря присутствию двух сложноэфирных групп $-COOC_2H_5$.

В следующей главе мы рассмотрим более подробно причины активации связи C—H соседними карбонильными группами (A = $COCH_3$ или $COOC_2H_5$).

## 8. Дестабилизация тетраэдрических интермедиатов в реакциях нуклеофильного присоединения

Вернемся к рассмотрению отрицательно заряженных или нейтральных тетраэдрических интермедиатов, образующихся в результате присоединения нуклеофила Nu к карбонильной группе RCOY. В таких интермедиатах электронная пара, принесенная нуклеофилом, смещена в сторону кислородного атома, который теперь окружен тремя несвязывающими электронными парами. За счет сил кулоновского взаимодействия между ними один из уровней повышается. При этом в той мере, в какой возможна антипараллельная ориентация между связью C—Y и направлением, в котором располагается эта несвязывающая электронная пара *n* (O), может возникнуть двухэлектронное взаимодействие с вакантным $\sigma^*$ (C—Y)-уровнем. Речь идет о взаимодействии $\pi$-типа, т. е. о боковом перекрывании *n* (O)-орбитали с задней долей $\sigma^*$ (C—Y)-орбитали. В том случае, когда это взаимодействие стабилизирует (понижает) *n* (O)-уровень, оно вовлекает и разрыхляющую $\sigma^*$ (C—Y)-орбиталь. Результатом такого взаимодействия является укорочение связи C—O и удлинение связи C—Y, что облегчает в дальнейшем разрыв последней. В терминах мезомерии разные граничные структуры вносят эквивалентный вклад в результирующую структуру.

σ* (C − Y)
n(O)
R
Nu
Y
C
O

Очевидно, удельный вес граничной формы, в которой с точки зрения теории резонанса связь C—Y разорвана, будет тем выше,

Y
C
R
Nu
O (−)
:Y (−)

чем больше склонность атома Y нести отрицательный заряд. С другой стороны, если связь C—Y уже достаточно длинная (например, в тех случаях, когда Y = Br или I), то разрыв связи будет еще более легким.

## 9. Реакции присоединения-фрагментации

Реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе RCOY либо сопровождаются смещением электронной плотности, либо приводят к разрыву связи C—Y. Реакции присоединения требуют участия хороших нуклеофилов, например тех, что были пере-

O
C
R
Y
Nu
(−)
+ Y (−)

числены выше. Процесс фрагментации может протекать одновременно с реакцией присоединения или происходить последовательно и требует наличия легко уходящей группы (ее иногда называют нуклеофугом). Примером хорошего нуклеофуга, характерной чертой которого является легкость разрыва связи C—Y, могут служить алкоголят-ионы $RO^{(-)}$ и галогенид-ионы $X^{(-)}$, особенно иодид- и бромид-ионы. Сложные эфиры $R^1COOR^2$ и галогенсодержащие кислоты представляют собой наиболее подходящие реагенты для проведения присоединения-фрагментации. Например, взаимодействие цианид-иона (нуклеофила) с этилацетатом приводит к образованию $H_3CCOCN$. При этом этилат-ион ведет себя как нуклеофуг.

Реакцию присоединения-фрагментации, в которой принимают участие карбонильная и активированная метиленовая группы (в присутствии основания, отщепляющего протон), называют **конденсацией Кляйзена**. В процессе конденсации создаются новые углерод-углеродные связи за счет разрыва связей C—Y (где $Y^{(-)}$ — хороший нуклеофуг).

Конденсация Кляйзена — это первый большой класс химических реакций, широко используемых в органическом синтезе. Рассмотрим молекулу, приведенную на рисунке. Что может служить исходным соединением для ее получения? Разделим эту молекулу на два фрагмента, как предлагается в случае *а*. Такой подход, в известном смысле обратный синтезу, можно назвать «**ретросинтетическим**». Образовавшиеся фрагменты представляют собой вещества, которые способны вступать в реакцию конденсации Кляйзена, приводя-

щую к образованию указанного соединения. Преимущество расчленения рассматриваемой молекулы на фрагменты, предлагаемое в случае *б*, состоит в том, что получаемые фрагменты являются одним и тем же веществом. На практике достаточно поместить эфир фенилуксусной кислоты в щелочную среду, чтобы началось образование целевого продукта и регенерация этилат-иона, который служит здесь основанием.

**Замечание.** В дальнейшем для обозначения гипотетических ретросинтетических процессов, происходящих только на бумаге, будем использовать обозначение ⇒, чтобы не путать их с реальными. Как правило, в результате синтетических процессов получают более сложные молекулы с большим числом атомов углерода, чем в исходных. Напротив, ретросинтез представляет собой процесс логического расчленения молекулы на фрагменты (**синтоны**) с меньшим числом атомов углерода, чем в исходном соединении.

Так как в реакциях присоединения-фрагментации удаление нуклеофуга Y можно рассматривать отдельно от вхождения нуклеофила, то, следовательно, молекулы типа RCOY (Y = OR′, галоген) можно считать аналогами ацильных синтонов (ацилий-катиона $RCO^{(+)}$). Формальный анализ (ретросинтетическое расчленение) показывает, что реакции присоединения-фрагментации, в частности конденсация Кляйзена, представляют собой взаимодействие ацильного синтона $RCO^{(+)}$ и карбаниона $R^{(-)}$. Исходным соединением для получения карбаниона в перегруппировке Кляйзена служит вещество, обладающее активированной метиленовой группой.

В этой главе приведен целый ряд примеров образования новой углерод-углеродной связи между двумя центрами, один из которых

является донором электронов, а другой — их акцептором. При получении спиртов из альдегидов и кетонов донором электронов является нуклеофил, а акцептором — электрофильный углерод карбонильной группы. В реакции конденсации Кляйзена в качестве донора электронов выступает карбанион, в качестве акцептора (формально) — ацилий-катион. Ниже мы рассмотрим также реакцию восстановления гидридами металлов, в которой донором является гидрид-ион $H^{(-)}$, а акцептором — альдегиды и кетоны.

*формальдегид* *ацетальдегид* *акролеин*

*ацетон* *метилвинилкетон* *ацетофенон*

*циклопропанон* *циклобутанон* *циклопентанон* *циклогексанон*

*муравьиная кислота* *уксусная кислота* *акриловая кислота* *бензойная кислота*

*ацетилацетон* *ацетоуксусный эфир*

*Некоторые важнейшие карбонильные соединения*

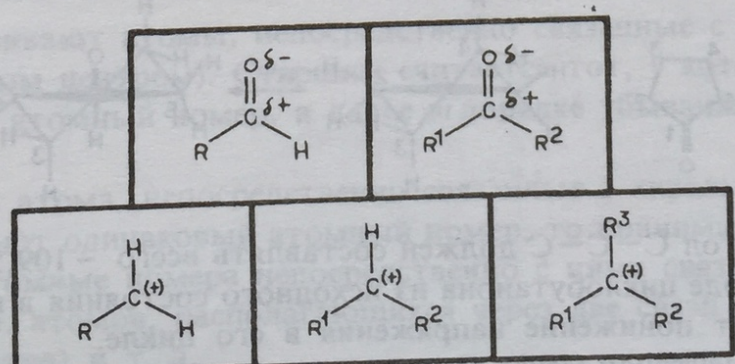
## 10. Восстановление гидридами металлов

Как уже отмечалось выше, для получения самого простого нуклеофила — гидрид-иона $H^{(-)}$ — исходными соединениями служат гидриды металлов, например LiH, NaH, $CaH_2$, $NaBH_4$ или $LiAlH_4$. При взаимодействии гидрид-иона с карбонильной группой происходит обмен катиона металла на протон с образованием спирта — первичного, если в качестве субстрата использовали альдегид, и вторичного, если был взят кетон.

| Соединение | $k_2 \cdot 10^4$, $M^{-1} \cdot c^{-1}$* |
|---|---|
| $C_6H_5CHO$ | 12 400 |
| $(C_6H_5)_2CO$ | 1,9 |
| $C_6H_5COCH_3$ | 2,0 |
| $(H_3C)_2C{=}O$ | 15,1 |
| $(H_2C)_3C{=}O$ | 264 |
| $(H_2C)_4C{=}O$ | 7 |
| $(H_2C)_5C{=}O$ | 161 |

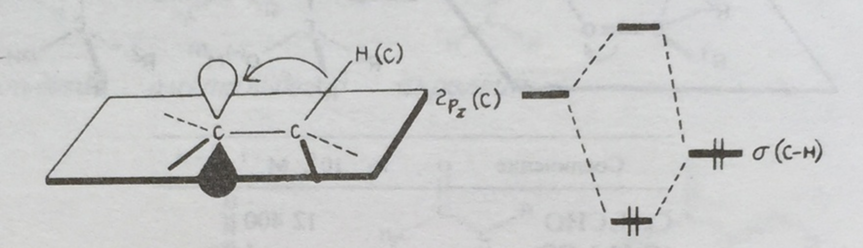
* $NaBH_4$/*изо*-$C_4H_9OH$; 0 °C

Анализ приведенных выше кинетических данных показывает, что существует вполне определенная зависимость между активностью соединения и его структурой. Так, например, альдегиды гораздо более реакционноспособны, чем кетоны, что является достаточ-




но общим правилом для реакций карбонильной группы. Более высокую реакционноспособность альдегидов по сравнению с кетонами можно объяснить различной стабильностью карбокатионов: тре-

тичные карбокатионы более устойчивы, чем вторичные, которые в свою очередь устойчивее первичных. Известно, что реакционноспособность обратно пропорциональна стабильности, следовательно (в той мере, в которой правомерно проводить аналогию между карбокатионом и углеродом карбонильной группы, несущим частичный положительный заряд), логично было бы ожидать, что альдегиды будут вести себя как более сильные электрофилы по сравнению с кетонами (образующиеся в этом случае карбокатионы более стабильны благодаря наличию сверхсопряжения связей C—H групп $R^1$, $R^2$, $R^3$ с вакантной $2p_z$-орбиталью атома углерода, несу-




щего частичный положительный заряд). Бензофенон $(C_6H_5)_2CO$ и ацетофенон $C_6H_5COCH_3$ (вторая и третья строки таблицы) менее реакционноспособны, чем соединения, приведенные ниже, так как их карбонильные группы стабилизированы за счет сопряжения. Что касается циклобутанона, то следует отметить, что его тетраэдрический интермедиат более стабилен, чем само соединение (для тригонального углерода угол C=C=C должен составлять примерно 120°, а в четырехчленном цикле он составляет ~90°, поэтому с энергетической точки зрения более выгоден тетраэдрический угле-

род, где угол C—C—C должен составлять всего ~109,5°), поэтому при переходе циклобутанона из исходного состояния в интермедиат происходит понижение напряжения в его цикле.

Циклопентанон менее активен, чем циклогексанон; переход углеродного атома 1 в тетраэдрическое состояние сопровождается частичным заслонением связей C(1)—C(2) и C(1)—C(5).

## 11. Описание конфигурации асимметрического атома углерода

Пусть при асимметрическом атоме углерода имеются четыре различных заместителя 1—4. Прежде всего необходимо установить старшинство заместителей. После того как старшинство установлено, рассматривают расположение заместителей относительно оси, соединяющей атом углерода и заместитель 4, причем последний всегда помещают позади углеродного атома. Если, согласно старшинству, заместители располагаются по часовой стрелке, то углеродный атом имеет R-конфигурацию (от лат. *rectus*), если против часовой стрелки, — то говорят об S-конфигурации (от лат. *sinister*).

**Правила определения старшинства заместителей**

1. Рассматривают атомы, непосредственно связанные с углеродом (хиральным центром). Старшим считается тот, у которого наибольший атомный номер, и далее в порядке убывания атомных номеров.
2. Если два атома, непосредственно связанные с хиральным центром, имеют одинаковый атомный номер, то принимают во внимание атомные номера непосредственно с ними связанных атомов (т. е. атомов, располагающихся через две связи от хирального центра) и т. д.
3. Приоритетом обладает более тяжелый изотоп, например тритий $^{3}H$ старше дейтерия $^{2}H$, который в свою очередь старше водорода.

4. Атомы, образующие кратные связи, формально рассматривают как то же число атомов, образующих простые связи, например заместитель $-CHO$ эквивалентен группе $-CH(OC)_2$.

Приведем пример определения старшинства заместителей.

Женские особи бурых водорослей *Ectocarpus silicosus* вырабатывают в ничтожном количестве феромон, привлекающий особей мужского пола. Феромон действует в поразительно низкой концентрации (активность проявляет раствор с концентрацией 20 пикомолей/л, т. е. сперматозоиды способны обнаруживать 20 отдельных молекул в секунду). Молекула феромона эктокарпена формулы $C_{11}H_{16}$ гидрируется диимидом исключительно по боковой цепи, а затем подвергается озонолизу, в результате чего происходит разрыв двух двойных связей $C{=}C$ в семичленном цикле и в конце концов получается известная дикарбоновая кислота, в которой асимметрический атом углерода имеет R-конфигурацию. Конфигурация эктокарпена показана ниже в рамке.

HN=NH

+2O₃ $HO_2C$ $CO_2H$ (1) (2) (3)

H

**Литература.** *Jaenicke L., Boland W.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982 v. 21, p. 643.

## 12. Энантиомеры и диастереомеры

В качестве примера рассмотрим ахиральную молекулу альдегида RCHO. Пусть плоскость карбонильной группы делит пространство на две части; назовем одну из них *si*, а другую *re*. В зависимости от того, как расположены заместители у тригонального углерода (атомы кислорода, углерода в заместителе R и водорода в соответствии со старшинством), определяют направление вращения — вправо или влево.

**Присоединение нуклеофила к такой молекуле приводит к образованию того или иного энантиомера (зеркального отражения) в зависимости от того, с какой стороны от плоскости карбонильной группы, *re* или *si*, он подойдет. В этом случае говорят, что плоскости *re* и *si* энантиомерны по отношению друг к другу.**

Рассмотрим также молекулу альдегида, содержащую хиральный центр, R*CHO. Присоединение к ней нуклеофила может приводить к образованию двух **диастереомерных** аддуктов в зависимости от того, с какой стороны от плоскости карбонильной группы происходит атака нуклеофила. В этом случае говорят о **диастереомерных** плоскостях. Это понятие может быть распространено на все типы двойных связей C=C, C=O, C=N и т. п. Например, присоединение гидрид-иона к карбонильной группе камфоры (восстановление) с последующим кислотным гидролизом (замена катиона металла на $H^+$) приводит к образованию диастереомерных спиртов. Таким образом, по определению, стереоизомеры являются либо энантиомерами, либо диастереомерами.

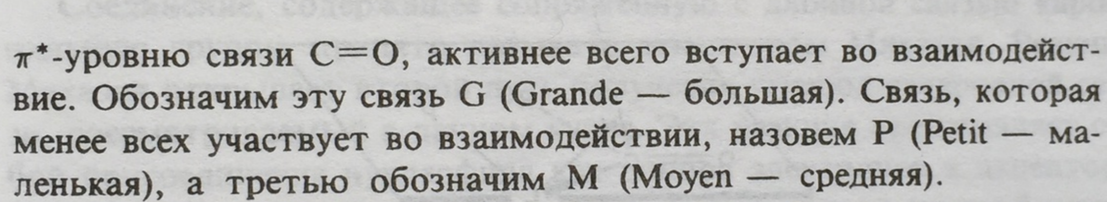
## 13. Асимметрическая 1,2-индукция

Две плоскости карбонильной группы, содержащей асимметрический атом углерода ($C^*_{abc}$), различны, следовательно, нуклеофил будет предпочтительно реагировать по одной из них. Благодаря присутствию асимметрического атома углерода в $\alpha$-положении к карбонильной группе в результате присоединения нуклеофила происходит образование нового асимметрического центра; это явление называют **индуцированной асимметрией.**

В качестве примера рассмотрим кетон $RCOC_{abc}$. Представим его в проекции Ньюмена, расположив ось вдоль связи C(1)—C(2).

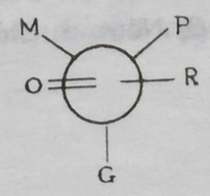
$$R-C(=O)-C^*abc \xrightarrow[2)\,H^{(+)}]{1)\,Nu^{(-)}} R-C^*(Nu)(OH)-C^*abc$$

Как будут размещаться группы a, b, c в результате присоединения нуклеофила? Основное взаимодействие происходит между НВМО углерода карбонильной группы и ВЗМО нуклеофила $Nu^{(-)}$, причем НВМО карбонильной группы обладает более высокой энергией. В результате этого взаимодействия происходит понижение энергии НВМО кетона, за счет чего сокращается разница в энергии между НВМО карбонильной группы и ВЗМО нуклеофила и переходное состояние стабилизируется. НВМО может также образовываться за счет вакантного $\pi^*$-уровня связи C=O, сильно измененного благодаря перекрыванию с $\sigma^*$-уровнем одной из трех связей C(2)—a, C(2)—b, C(2)—c. Та из этих связей, $\sigma^*$-уровень которой будет наиболее близок по энергии к



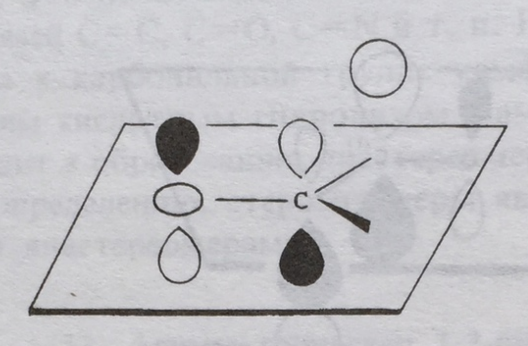

$\pi^*$-уровню связи C=O, активнее всего вступает во взаимодействие. Обозначим эту связь G (Grande — большая). Связь, которая менее всех участвует во взаимодействии, назовем P (Petit — маленькая), а третью обозначим M (Moyen — средняя).

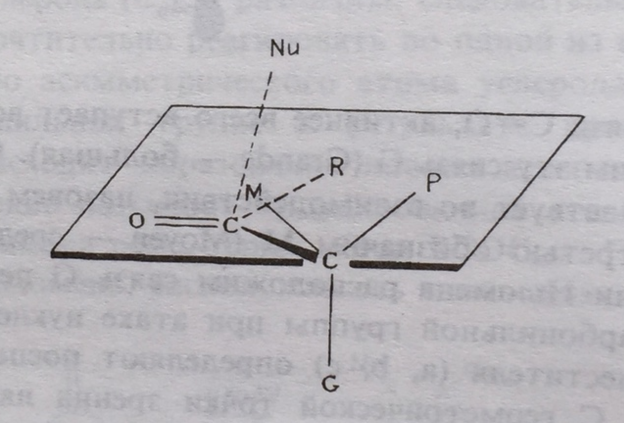
В проекции Ньюмена расположим связь G перпендикулярно плоскости карбонильной группы при атаке нуклеофила. (Часто размеры заместителя (a, b, c) определяют последовательность GMP-связей. С геометрической точки зрения наиболее выгодно такое переходное состояние, в котором наименьший заместитель P находится в *син*-положении по отношению к радикалу R и двугранный угол PC(2)C(1), C(2)C(1)R составляет приблизительно 30°.)




Нам остается лишь определить положения входящей нуклеофильной группы, чтобы полностью охарактеризовать геометрию переходного состояния. НВМО кетона напоминает $\pi^*$-орбиталь связи C=O, а нуклеофил атакует атом углерода карбонильной

группы под таким тупым углом O—C(1)—Nu, при котором связывающее перекрывание орбиталей Nu и C(1) максимально, а разрыхляющее Nu и O минимально. Таким образом, нуклеофил атакует карбонильную группу с той стороны, где расположены заместители P и M, тогда как заместитель G находится по другую сторону плоскости. По мере образования связи Nu—C(1)




происходит пирамидализация атома углерода C(1), а связи C(1)—O и C(1)—R разворачиваются в то полупространство, где находится заместитель G, так что двугранный угол [O,C(1),C(2) и R,C(1),C(2)] стремится к 60°.

**Литература.** *Anh N.T., Eisenstein O.* Nouv. J. Chim., 1977, v 1, pp. 61—70.

## Глава 2

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. ЕНОЛИЗАЦИЯ. КОНДЕНСАЦИЯ ПО МИХАЭЛЮ

Связь C—H при углеродном атоме, находящемся в $\alpha$-положении к карбонильной группе, характеризуется сравнительно высокой кислотностью. Процесс енолизации может катализироваться как кислотами, так и основаниями. Существенная особенность карбонильной группы заключается в возможности простого получения енолят-иона. Енолы и эфиры енолов (их устойчивые производные) являются интермедиатами в важнейших реакциях, обусловленных высокой реакционноспособностью двойной связи и нуклеофильностью углеродного атома.

Соединение, содержащее сопряженную с двойной связью карбонильную группу, принято называть акцептором Михаэля. Реакция Михаэля открывает второй путь получения углерод-углеродной связи, рассматриваемый в данном курсе. Эта реакция представляет собой присоединение нуклеофила как донора электронов к акцептору Михаэля. Вместе с нуклеофильным присоединением по карбонильной группе реакция Михаэля является первой стадией циклизации по Робинсону — замечательного метода получения средних и особенно шестичленных циклов.

### 1. Кето-енольное равновесие

Таутомерия (превращение кетонной формы в енольную) представляет собой переход одного из протонов при $\alpha$-углеродном атоме к атому кислорода карбонильной группы с одновременным переносом электронной пары.

Обычно равновесие сдвинуто в сторону образования кетонной формы. Рассчитанная разность энтальпий составляет приблизительно 16 ккал/моль в пользу кетонной формы. Главным фактором, обеспечивающим сдвиг равновесия, является более высокая энергия связи С=О (179 ккал/моль) по сравнению с энергией связи С=С (142 ккал/моль). Для простых кетонов константа равновесия варьирует в интервале $10^{-2}$—$10^{-6}$.

| Кетон | $K$ = [енол]/[кетон] |
|---|---|
| Ацетон | $2{,}5 \cdot 10^{-6}$ |
| Метилэтилкетон | $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ |
| Диизопропилкетон | $3{,}7 \cdot 10^{-5}$ |
| Циклобутанон | $0{,}55 \cdot 10^{-2}$ |
| Циклопентанон | $4{,}8 \cdot 10^{-5}$ |
| Циклогексанон | от $1{,}2 \cdot 10^{-2}$ до $4{,}1 \cdot 10^{-6}$ (согласно данным различных авторов) |

## 2. Катализ кето-енольного равновесия

Установление равновесия между кетонной и енольной формами может катализироваться кислотами. Связывание протона (из протонной кислоты) или в более общем случае электрофила (кислоты Льюиса) атомом кислорода карбонильной группы усиливает поляризацию связи С=О. Переход электронов от $\sigma$-связи С—Н к $\pi$-связи С=С приводит к образованию сопряженной с енолом кислоты.

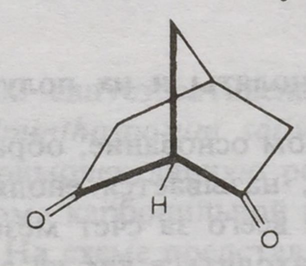
:O: H⁺ (M⁺) → OH, + H⁺

:O: , B: → :O:⁽⁻⁾ BH⁽⁺⁾

Подобным же образом основания катализируют превращение кетонной формы в енолят-ион. Основание отщепляет протон от $\alpha$-углеродного атома. Енолят-ион при этом стабилизируется за счет перехода электронной пары от атома углерода к атому кислорода, где отрицательный заряд может дополнительно стабилизироваться за счет образования ионной пары.

## 3. Стереохимия и реакция енолизации

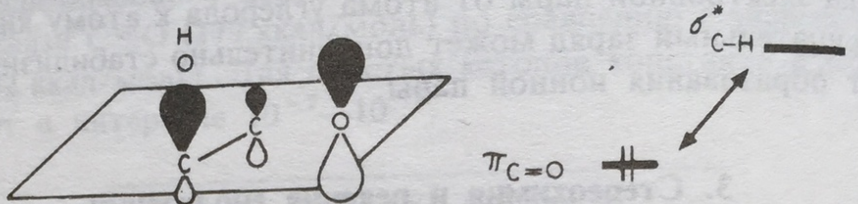
**Расщепляемая связь С—Н при $\alpha$-углеродном атоме кетона должна быть ориентирована перпендикулярно плоскости фрагмента С—С=О. В енолах двойная связь образуется только в том случае, когда это не запрещено правилом Бредта (согласно которому существование двойной связи в вершине мостика напряженных трициклических соединений невозможно). Именно поэтому изображенный ниже дикетон не енолизуется. При енолизации длина связи С—О возрастает, а длина связи С—С уменьшается.**




## 4. Причины ослабления связи $C_a$—Н в кетонах

Попытаемся объяснить тот экспериментальный факт, что кислотность связи С—Н при переходе от углеводорода к соответствующему кетону усиливается. Константа кислотности пропана $pK_a$ составляет приблизительно 50, тогда как для ацетона она равна 20. В соответствии с теорией мезомерии можно рассматривать резонанс кетонной незаряженной формы, содержащей связь С—Н, и двух форм, в которых водород несет положительный заряд, а отрицательный заряд сосредоточен либо на углероде, либо на кислороде.

Подобным же образом метод молекулярных орбиталей описывает ослабление связи $C_a$—H в результате взаимодействия электронной пары $\pi$-связи карбонильной группы как донора и $\sigma^*$-раз-




рыхляющей орбитали связи C—H как акцептора. При этом направление связи C—H должно быть перпендикулярно плоскости карбонильной группы, так как данное взаимодействие максимально, когда связь C—H параллельна осям атомных орбиталей $2p_z$ углерода и кислорода

«Я прыгал с кочки на кочку. Рассуждения мои вовсе не должны следовать по единому пути».

*Эмпедокл.* фрагм. 24.

### 5. Еноляты и их получение

Сопряженное с кетоном основание, образовавшееся в результате ионизации связи $C_a$—H, называется енолят-анионом. Этот анион стабилизируется прежде всего за счет мезомерии, так как отрицательный заряд может находиться как на атоме углерода, так и на атоме кислорода; енолят-анион по своему электронному строению сходен с аллильным анионом. Но, разумеется, в отличие от аллильного аниона две граничные формы енолят-аниона не эквивалентны. Форма, в которой отрицательный заряд находится на кислороде, более предпочтительна, чем та форма, в которой заряд несет атом углерода, следовательно, последняя наиболее реакционноспособна. (Иными словами, в еноляте углерод — более сильный нуклеофил, чем кислород.)

$H_2C^{(-)}$—CH=$CH_2$ ⟷ $H_2C$=CH—$CH_2^{(-)}$

$^{(-)}$:O—C=C ⟷ :O=C—C:$^{(-)}$

Поскольку енолят представляет собой карбанион, его часто используют для получения новых углерод-углеродных связей по $\alpha$-

углеродному атому в реакциях алкилирования или ацилирования. Достаточно заставить енолят реагировать с соединениями типа RX или R′COX, где X — уходящая группа.

Выполненный недавно синтез сативена — углеводорода, получаемого из плесени *Helminthosporum sativum*, — представляет собой именно такую внутримолекулярную реакцию замещения с участием α-углеродного атома карбонильной группы, где интермедиат является енолят-ионом. На схеме представлена лишь ключевая стадия реакции. Трициклический продукт в дальнейшем превращается в сативен по реакции Виттига (C=O → C=C).

Как отмечалось выше, енолят-ионы более охотно реагируют как нуклеофилы с участием своего углеродного атома, а не кислородного центра. Общее правило состоит в том, что енолят-ион вступает в реакцию по углероду в отсутствие специальной стабилизации в том случае, когда $pK_a$ сопряженной кислоты не ниже 24. В приведенном ниже примере при взаимодействии с гидридом натрия образуется енолят-ион, реакционноспособность которого по углеродному центру выше, чем по кислороду, следовательно продуктом реак-

ции является $\beta$-кетоэфир. (*Palmer D. C., Strauss M. J.* Chem. Rev., 1977, v. 77, p. 1.)

Другим общим способом усиления реакционноспособности углеродного центра по сравнению с кислородным является применение протонных растворителей. В этом случае граничная форма енолята с отрицательным зарядом на кислороде стабилизируется водородной связью $RO^{(-)}$ ... HS, что понижает реакционноспособность этой формы. (*Le Goff E., Ulrich S. E., Denney D. B.* J. Am. Chem. Soc., 1958, v. 80, p. 662.)

Образование $\beta$-кетоэфира в процессе алкилирования происходит через образование енолята. Алкилирование изооктилбромидом диэфира 1,3-дикарбоновой кислоты также протекает через енолят, получаемый взаимодействием диэфира с этилатом натрия.

В том случае, когда реагент является не только сильным основанием, но и сильным нуклеофилом, можно ожидать, что реакция пойдет по двум направлениям. В этом случае наблюдается конкуренция между реакцией нуклеофильного присоединения по карбонильному атому углерода и образованием енолята в результате атаки по $\alpha$-углеродному атому того же самого реагента, выступающего на этот раз в роли основания. Именно таким образом происходит взаимодействие *н*-бутиллития (обладающего нуклеофильными свойствами и являющегося основанием) с циклогексаном; при этом образуется 89% третичного спирта и 9% циклогексанона. Такой эксперимент был проведен Бюлером. (*Buhler J. D.* J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 904.)

Если вместо *н*-бутиллития использовать *трет*-бутиллитий, то соотношение продуктов енолизации и присоединения изменится и станет равным 44 и 53% соответственно. Этот эксперимент показывает, что *трет*-бутиллитий — более сильное основание, чем *н*-бутиллитий. Данная закономерность является общей: чем более разветвлен радикал R, тем выше основность литийорганического соединения RLi: *трет*-бутиллитий более основен, чем *втор*-бутиллитий, который в свою очередь более сильное основание, чем *н*-бутиллитий. *трет*-Бутиллитий способен депротонировать кислоты, имеющие p$K_a$ · 54 (насыщенные углеводороды), *втор*-бутиллитий — кислоты с p$K_a$ ~50, тогда как *н*-BuLi депротонирует лишь кислоты с p$K_a$ менее 46. Другие металлоорганические реагенты (купраты и магнийорганические соединения) представляют собой еще более слабые основания.

Вернемся к кислотности углерод-водородной связи при $\alpha$-углеродном атоме карбонильных соединений, константа кислотности которых p$K_a$ 20. Это очень слабые кислоты даже по сравнению со спиртами (p$K_a$ ~16) или тем более карбоновыми кислотами (p$K_a$ ~5). Следовательно, чтобы превратить альдегид или кетон в енолят-ион, надо использовать сильные основания.

С этой целью чаще всего применяют гидрид натрия NaH, амид натрия $NaNH_2$ и диизопропиламид лития LiN(*изо*-$C_3H_7$)$_2$. Последнее из перечисленных оснований обладает рядом существенных преимуществ: константой кислотности p$K_a$ 40, хорошей растворимостью в органических растворителях и, кроме того, благодаря присутствию объемистых изопропильных групп является очень слабым нуклеофилом. Таким образом, удается устранить конкуренцию между присоединением по карбонильной группе и отщеплением протона от $\alpha$-углеродного атома. Практически диизопропиламид

4 Зак. 176

лития получают реакцией взаимодействия амина с литийорганическим соединением (например, бутиллитием) в эфире (ТГФ).

$$HN[CH(CH_3)_2]_2 + LiCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{ТГФ} LiN[CH(CH_3)_2]_2 + H_3CCH_2CH_2CH_3$$

«Химия — это жизнь в гроздьях сирени: бурные переходы из розового тумана сквозь различные оттенки сини к щедрости фиолетового».

*Ponge F.* Le Grand Recueil (Pièces), Gallimard, Paris, 1961, p. 135.

## 6. Эфиры енолов

По своим свойствам эфиры енолов сходны с енаминами, так как они изоэлектронны: эфиры енолов содержат двойную связь C=C с повышенной электронной плотностью. В соответствии с теорией резонанса свободная электронная пара делокализована на кислороде и углероде и смещена в сторону углерода, тогда C=C-связь также поляризована, причем электронная пара смещена в сторону $\beta$-углеродного атома.

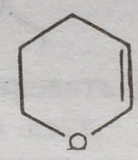
Реакции эфиров енолов можно разбить на четыре основные группы.

1. Полимеризация в присутствии кислот Льюиса.
2. Кислотный гидролиз с регенерацией карбонильного соединения, производным которого является эфир енола, или с образованием ацеталей в результате присоединения молекулы спирта.
3. Атака электрофила по $\beta$-углеродному атому, приводящая к реак-

ции присоединения (иногда с последующим элиминированием) и (или) к реакции замещения.

4. Циклоприсоединение.

Из эфиров енола часто используют весьма дешевый дигидропиран. Реакции второго типа со спиртами ROH, катализируемые кис-



лотами, приводят к образованию ацеталей; последнюю реакцию можно рассматривать как метод защиты гидроксильной группы в спиртах.

## 7. Конфигурация енолов и эфиров енолов

Енолы и эфиры енолов можно рассматривать как производные этилена. Рассмотрим заместители при двух атомах углерода по разные стороны двойной связи C=C и расположим их в порядке

старшинства. Получится два типа структур: 1- и 1′-*цис* (по одну сторону оси C—C) или 1- и 1′-*транс* (по обе стороны оси C—C). В первом случае говорят о Z-конфигурации (от немецкого слова *zusammen* — вместе), во втором — о E-конфигурации (от немецкого *entgegen* — отдельно). Старшинство заместителей определяется теми же правилами, что и для R- и S-конфигурации при асимметрическом атоме углерода.

Применим эти правила к Z-енолу бутанона. При одном из атомов углерода двойной связи находится водород и метильная группа; приоритетом обладает последняя. Второй атом углерода связан с гидроксильной и метильной группами; в данном случае приоритет отдается функциональной кислородсодержащей группе, поскольку атомный номер кислорода больше атомного номера углерода.

## 8. Реакция Михаэля

Субстратами в этой реакции служат сопряженные альдегиды или кетоны, которые называют акцепторами Михаэля. Донором Михаэля, как правило, является какой-либо нуклеофил — енолят-ионы, карбанионы, полученные из соединений с активированной метиленовой группой. Новая углерод-углеродная связь образуется между донором и вторым или четвертым углеродным атомом акцептора (мы возвращаемся к проблеме региоселективности). Первый тип реакций представляет собой простое присоединение по карбонильной группе. О реакции Михаэля говорят в том случае, когда нуклеофил **присоединяется** по четвертому углеродному атому акцептора Михаэля. Эта реакция находит широкое применение, поскольку с ее помощью можно получить новую углерод-углеродную связь, т. е. удлинить цепь.

В результате присоединения нуклеофила по $C_4$ непредельного карбонильного соединения электронная пара перемещается от углерода донора к кислороду акцептора; движущей силой этой реакции является образование новой углерод-углеродной связи (энтал. фактор не менее 80 ккал/моль). Такой энтальпийный фактор более чем

достаточен, чтобы скомпенсировать уменьшение энтропии при образовании одной частицы из двух.

Эта реакция, открытая Михаэлем в 1887 г., служит прекрасной иллюстрацией его теоретической концепции.

**Литература.** *Michael A.* J. Prakt. Chem., 1887, Bd. 35, S. 349.

## 9. Артур Михаэль

Артур Михаэль — великий американский химик — родился 7 августа 1853 г. в Буффало. В этом городе он закончил школу и в 1871 г. продолжил свое образование в Берлинском университете у профессора Гофмана. Через год он вместе с Бунзеном на два года уехал учиться в Гейдельберг, откуда вновь возвратился в Берлин к Гофману, где оставался с 1875 по 1878 г. 1879 г. Михаэль проводит в Париже в лаборатории Вюрца и в лаборатории Менделеева в России. Завершив свое образование, полученное в основном в Германии, Михаэль становится профессором колледжа Тафтса (1880—1891, 1894—1907). В 1912 г. он был приглашен в Гарвардский университет, где и проработал до выхода на пенсию (1936 г). Михаэль умер в 1942 г.

Михаэль ставил перед собой задачу создания общей концепции

органической химии. Можно утверждать, что именно он впервые начал использовать физико-химические теории, в особенности термодинамику, в органической химии. В том, что физическая химия стала довольно быстро развиваться, начиная с последней четверти прошлого столетия, отчасти была заслуга немецких университетов, но в первую очередь эта заслуга самого Михаэля. Он был также одним из крупнейших пропагандистов физической химии в США.

Многое в развитии химической теории Михаэль связывал со вторым началом термодинамики. Так, энтропию он понимал как «химическую нейтрализацию», т. е. как некоторую всеобщую нейтрализацию свободной энергии, присущей атомам, вовлеченным в химические взаимодействия. Михаэль стал последователем теории Кекуле, согласно которой первой стадией любой химической реакции A + B является образование супермолекулы AB. Он так интерпретировал второе начало термодинамики: «любая химическая система стремится к конфигурации, обеспечивающей максимальную химическую нейтрализацию». (J. Prakt. Chem., 1899, Bd. 60, S. 286.)

Для Михаэля это вытекало из его же правила «положительное—отрицательное», т. е. максимальная нейтрализация достигается в тех случаях, когда наиболее электроотрицательный атом (или группа атомов) одного из реагирующих веществ вступает во взаимодействие с наиболее электроположительным атомом (или группой атомов) другого соединения. (J. Prakt. Chem., 1889, Bd. 40, S. 171; 1892, Bd. 46, S. 189.)

Реакция, открытая Михаэлем в 1887 г. и носящая его имя, была для самого Михаэля прекрасным примером практического применения правила «положительное—отрицательное» (J. Prakt. Chem.,

1887, Bd. 35, S. 349.). Михаэль описывал эту реакцию как присоединение электроположительной метильной группы метилиодида к наиболее электроотрицательному углероду при двойной связи; кроме того, сила притяжения катиона натрия и иодид-иона больше, чем натрия и кислородного атома органического соединения ($A = COOC_2H_5$).

**Литература.** *Costa A.B.* J. Chem. Ed., 1971, v. 48, pp. 243—246.

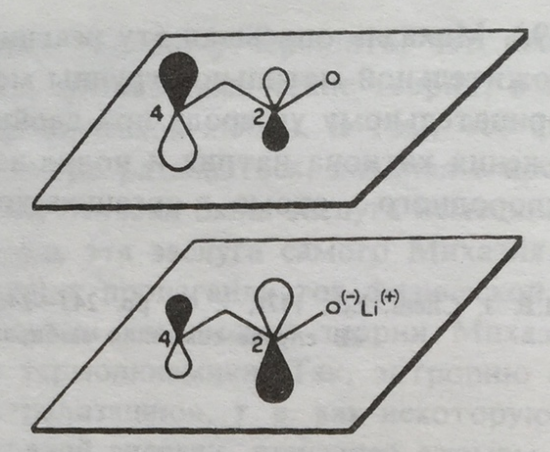
«В случае сомнений выбирайте то, что верно».
*Карл Крос.*

## 10. Региоселективность в реакции Михаэля

Основное направление реакции Михаэля — 1,2- или 1,4-присоединение — определяется природой катиона металла. Применение металлоорганических соединений, содержащих ион щелочного металла ($M^+ = Li^+$, $Na^+$, $K^+$), приводит в основном к продуктам 1,2-присоединения. Магний- и алюминийорганические соединения дают смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Продукты 1,4-присоединения — то, что обычно хотят получить при проведении реакции Михаэля, — образуются при использовании кадмийорганических реагентов или, что лучше, органокупратов. Почему мы наблюдаем именно такую селективность?

Понять это помогает теория жестких и мягких кислот и оснований. Пусть реакция протекает под орбитальным контролем. Тогда мы получаем либо продукты 1,2-присоединения (здесь имеет место и зарядовый контроль), либо 1,4-присоединения. В последнем случае мягкий катион металла ($Cd^+$, $Cu^+$) требует мягкого же анионного нуклеофила. Когда реакция протекает под орбитальным контролем, новая связь C—C образуется там, где вклад атомной орбитали C(2) или C(4) больше. Для свободного кетона, когда атом кислорода не участвует в процессах комплексообразования с металлом (кислород — жесткое основание, а металл — мягкая кислота, следовательно, взаимодействие между ними слабое), новая связь образуется при атоме углерода C(4). Рассмотрим противоположный случай: пусть катион металла — жесткая кислота $Li^+$, которая будет взаимодействовать с кислородом, тогда наибольший вклад будет вносить атомная орбиталь C(2); следовательно, здесь будет максимальное перекрывание и именно здесь возникнет новая связь.

В конечном итоге основным является взаимодействие граничных орбиталей: дважды заселенный верхний уровень нуклеофила взаи-




модействует с нижней вакантной молекулярной орбиталью акцептора Михаэля.

Эти соображения были подтверждены экспериментально: так, при восстановлении циклогексенона литийалюминийгидридом региоселективность составила 98% (продукты 1,2-присоединения в количественном отношении составляют лишь 2% от продуктов 1,4-присоединения). Литий координируется по кислороду, следовательно, преобладает вклад атомной орбитали C(2) и гидрид-ион присоединяется по этому центру. Если исключить координацию лития по кислороду, например ввести в реакционную среду криптанд с соответствующей величиной полости (Жан-Мари Лен — Нобелевская премия за 1987 г.), то НВМО становится точно такой же, как и у свободного кетона. В этом случае логично ожидать преимущественного присоединения гидрид-иона по C(4), что и подтвердили экспериментальные данные: 77% составляют продукты 1,4-присоединения и лишь 23% — продукты 1,2-присоединения.

Таким образом, мы можем сформулировать следующее общее правило: мягкий реагент преимущественно присоединяется в положение 4, а жесткий — главным образом в положение 2.

**Литература.** *Loupy A., Seyden-Penne J.* Tetrahedron Lett., 1978, p. 2571.
*Anh N. T.* Topics in Current Chemistry, 1980, v. 88, pp. 146—162.

## 11. Применение органокупратов

Реактив Гильмана $R_2CuLi$ можно получить путем взаимодействия литийорганического соединения RLi с галогенидом меди по уравнению: $2RLi + CuX = R_2CuLi + LiX$, где X = Br, I. Этот реактив позволяет проводить реакцию Михаэля региоселективно (региоспецифично) с получением лишь продуктов 1,4-присоединения (см. верхнюю схему на с. 57).

+ $(Me\text{-}CH{=}CH)_2CuLi$

$-78°C$, $Et_2O$

MeCH=CH

Используют также и более сложные смешанные органокупраты, общую формулу которых можно записать следующим образом $R_2Cu(CN)Li_2$. Их получают по реакции:

$$2RLi + CuCN = R_2Cu(CN)Li_2$$

Пример, приведенный ниже, является одной из стадий синтеза противоопухолевого препарата кориолина. Ван Хижфт и Литтл ввели метильную группу по реакции Михаэля в сильно пространственно-затрудненное четвертое положение. Для этого они использовали органокупрат, а также прибегли к координации гидридом бора $BH_3$ кислорода карбонильной группы; реакция Михаэля в этом

OH
H
O
O
H
O
OH

N
N

H
H
H
OH

H
H
H
OCOPh

$(CH_3)_2Cu(CN)Li_2$
$BF_3 \cdot OEt_2$

H
H
H
OCOPh

случае протекает гладко при 50 °C в течение 3 ч. В качестве растворителя использовали тетрагидрофуран; выход составлял 80%.

**Литература.** *Frejaville C., Jullien R.* Tetrahedron Lett., 1971, p. 2039.
*Casey C.P., Boggs R. A.* Tetrahedron Lett., 1971, p. 2455.
*Van Hijfte L., Little R. D.* J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 3940.
*Lifshutz B. H.* Synthesis, 1987, pp. 325—341.

## 12. Современный вариант реакции Михаэля

Пусть донором в реакции Михаэля будет нейтральная частица, вместо енолят-иона возьмем эфир силилированного енола и пусть акцептор Михаэля заряжен и представляет собой аллильный катион, стабилизированный двумя концевыми эфирными группами. Его можно получить из $\alpha$, $\beta$-ненасыщенного ортоэфира. В качестве катализатора используют соль тритила TrX (Tr = $CPh_3$, X = $ClO_4^{(-)}$). Реакцию обычно проводят в дихлорметане при температуре

– 78 °С. в течение ночи. Затем реакционную смесь гидролизуют водным раствором бикарбоната натрия. Выходы, как правило, достаточно велики и составляют 58—90%. Реакция между ненасыщенным кетоном в качестве акцептора Михаэля и силилированным эфиром енола протекает с использованием тех же катализаторов.

**Литература.** *Mukayama T., Tamura M., Kobayashi S.* Chem. Lett., 1986, p 1817.
*Kobayashi S., Mukayama T.* Chem. Lett., 1987, pp. 1183—1186.

### 13. Сопряжение или отсутствие сопряжения?

Атака нуклеофила по карбонильной группе, сопряженной с двойной связью, приводит к образованию продуктов 1,2- или 1,4-присоединения. Возникает вопрос: почему реакция не протекает одновременно в двух направлениях (1,2- и 1,4-присоединения)?




Рассмотрим простейший пример реакции присоединения по Михаэлю — взаимодействие карбанионного центра $CH_3^{(-)}$ с аллильным катионом $H_2C{=}CH{-}CH_2^{(+)}$. По Дьюару, в приближении теории возмущений, изменение энергии составляет

$$E = \sqrt{2}\beta < 0$$

так как карбанион может присоединиться как к одному, так и к другому конечному атому углерода аллильной системы. Итак, в первом приближении 1,2- и 1,4-присоединение равновероятны, поскольку весовые коэффициенты разрыхляющих молекулярных орбиталей на атомах углерода аллильной группы одинаковы.

Напротив, если карбанион и аллильная группа в положении 2 и 4 разделены двумя связями, то выигрыш в энергии нулевой, так как весовые коэффициенты молекулярных орбиталей на конечных углеродных атомах аллильной группы имеют противоположные знаки. Именно поэтому не происходит одновременного 1,2- и 1,4-присоединения.

Иными словами, в первом случае переходное состояние изоэлектронно бутадиену-1,3 (удлинение сопряжения), во втором случае — циклобутадиену (антиароматическая система).

## 14. Циклизация по Робинсону

Последовательность реакций, называемая циклизацией по Робинсону, является частным случаем конденсации по Михаэлю. В качестве донора выберем енолят-ион. Углеродный центр является лучшим нуклеофилом, чем кислород, и присоединение происходит в положение 4 акцептора Михаэля. В результате реакции образуется соединение, содержащее две карбонильные группы в положениях 1 и 5 (см. с. 56).

При этом вновь возможна енолизация одной из карбонильных групп. Основание открывает протон от метильной группы метилкетона. Реакция протекает в условиях кинетического контроля. Полученный таким образом карбанион — енолят-ион — способен взаимодействовать с другой карбонильной группой (в положении 5).

В процессе альдольной конденсации, в результате которой образуются шестичленные циклы, может протекать дегидратация. Как правило, третичный спирт превращается в ненасыщенный кетон,

причем движущей силой процесса является образование сопряженной системы.

Вся цепочка превращений называется **реакцией циклизации** по Робинсону, которая была открыта сэром Робертом Робинсоном в 1937 г.

## 15. Сэр Роберт Робинсон

Роберт Робинсон родился в 1886 г. в Раффордфарме в предместье Честерфилда. Его отец Уильям Бредбери Робинсон работал конструктором текстильных машин. Он был трудолюбив и весьма плодовит: восемь детей от первого брака и пять от второго, одним из которых и был Роберт. Начальное образование мальчик получил в церковной школе, где он страстно полюбил шахматы. По окончании школы сын убедил отца отправить его в Манчестерский университет обучаться химии.

Судьба будущего химика решилась на втором году обучения, когда он начал посещать курс Перкина-младшего. Позже Робинсон писал, что его потрясала ясность рассуждений лектора. Получив в 1905 г. степень бакалавра, Робинсон работает в частной лаборатории Перкина, где занимается структурой природного красителя бразилина, и в 1909 г. защищает диссертацию. Все годы, проведенные в Манчестере, Роберт Робинсон ведет весьма активный образ жизни: с утра и до трех часов дня он работает в лаборатории, а вечерами занимается музыкой, увлекается альпинизмом (здесь он встретил свою будущую жену Гертруду, такую же заядлую альпинистку, как и он сам).

В 1912—1914 гг. Роберт Робинсон занимает должность профессора в Ливерпульском и Сиднейском университетах, в 1916—1928 гг. становится профессором Манчестерского университета, затем работает в Университетском колледже в Лондоне (1928—1930) и, наконец, попадает в Оксфорд (1930—1955), где сменяет Перкина. В эти годы он занимается изучением структуры и синтезом природных соединений, в основном красителей, стероидов, алкалоидов. В 1939 г. Робинсон получает дворянский титул, а в 1947 г. нобелевскую премию за свои работы в области алкалоидов.

Не пропадает и серьезное увлечение шахматами. Робинсон — дважды победитель чемпионата Оксфорда, с 1950 по 1953 г. возглавляет английскую федерацию шахмат, пишет учебник по игре в шахматы.

До преклонных лет сэр Роберт Робинсон остается прекрасным

альпинистом. В Новой Зеландии ему удается покорить несколько вершин, он совершает многочисленные восхождения в Швейцарских Альпах (Юнгфрау и др. ), а в возрасте 70 лет — восхождение в районе Сен-Мориса на высоту 3385 м. Свое последнее восхождение он совершил в 1966 г. в возрасте 80 лет в Южной Африке.

Сэр Роберт Робинсон был человеком экспрессивным и эмоциональным, обладал необыкновенной способностью концентрироваться, многих поражала его удивительная память и необыкновенный аналитический склад ума.

**Литература.** *Lord Todd*, Natural Product Reports, 1987, v. 4, pp. 3—11.

## 16. Упражнения: получите указанное вещество из более простых соединений ($A = CO_2C_2H_5$)

Рассмотрим приведенное ниже соединение. Содержащиеся в нем три структурных фрагмента (шестичленный цикл, карбонильная группа и сопряженная с ней двойная связь C=C) говорят о том, что для его получения следует воспользоваться реакцией циклиза-

A

OH

A

A

(-) A

A

+ :B

ции по Робинсону. Мысленно разорвем двойную связь С=С (по смыслу эта операция противоположна предстоящему синтезу, т. е. мы снова используем ретросинтетический подход). Присоединим молекулу воды (что равнозначно стадии отщепления $H_2O$ в процессе синтеза). Данное соединение, очевидно, может быть получено реакцией внутримолекулярной циклизации альдольного типа. В качестве исходного соединения может служить 1,5-дикетон, который в свою очередь можно получить реакцией присоединения по Михаэлю, где в качестве акцептора используется метилвинилкетон, а донором служит ацетоуксусный эфир.

Эта цепочка превращений интересна также и с точки зрения селективности. Преимущественная енолизация активированной метиленовой группы происходит в соединении, содержащем сложноэфирную группу А. Реакция протекает под термодинамическим контролем, причем образующийся енолят может служить донором Михаэля. При необходимости в конце реакции можно освободиться от вспомогательного сложноэфирного фрагмента А, получив простым кислотным гидролизом соответствующую карбоновую кислоту, которая при нагревании декарбоксилируется (— $CO_2$).

Легкость декарбоксилирования объясняется тем, что образующийся цикл представляет собой винилог $\beta$-кетоэфира (двойная связь находится между карбонильной группой и углеродным атомом, связанным со сложноэфирной группой А). Особенностью подобных соединений является их легкое декарбоксилирование при нагревании (эфир предварительно подвергают кислотному гидролизу), в котором согласованно принимают участие шесть электронов, распределенных по шести центрам.

# Глава 3

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

Реакция присоединения енолят-иона в качестве донора к электрофильному атому углерода карбонильной группы, представляющему собой акцептор, называется **альдольной конденсацией**. Это третий тип реакций, позволяющих получать новые углерод-углеродные связи. Основное достоинство этого метода состоит в простоте его осуществления, так как для получения енолята карбонильное соединение достаточно обработать основанием, а главный недостаток — в его невысокой селективности: так, например, енолят может реагировать с карбонильным соединением, из которого он был получен.

В данной главе основное внимание уделяется методам контроля за реакцией альдольной конденсации, позволяющим проводить ее селективно.

## 1. Альдольная конденсация

В альдольной конденсации, как и во многих других реакциях, новая углерод-углеродная связь образуется в результате взаимодействия донора и акцептора электронов. Донором является отрицательно заряженный атом углерода енолят-иона, акцептором — несущий частичный положительный заряд атом углерода карбонильной группы.

5 Зак. 176

В положениях 1 и 3 образующегося аддукта всегда присутствуют кислородсодержащие функциональные группы — кетонная и спиртовая. Таким образом, реакция альдольной конденсации может служить методом получения цепочки типа —O—C—C—C—O—.

Альдольная конденсация катализируется основанием, которое необходимо для отрыва от кетона протона, в результате чего образуется енолят-ион — основание, сопряженное с кетоном.

$$Y{-}CH_2{-}C({=}O)X \underset{}{\overset{\text{основание}}{\rightleftharpoons}} Y{-}CH^{(-)}{-}C({=}O)X$$

Чтобы в процессе реакции не допустить обмена ролями между донором и акцептором, часто в качестве акцептора используют альдегид RCHO. Альдегиды являются лучшими электрофилами, чем кетоны. Таким образом пытаются избежать возможного взаимодействия енолят-иона с кетоном, служившим исходным соединением для его получения.

В результате взаимодействия енолят-иона, полученного из кетона $YCH_2COX$, и альдегида RCHO образуются четыре диастереоизомера, так как оба асимметрических атома углерода участвуют в образовании новой углерод-углеродной связи. Два из полученных продуктов реакции являются *син*-стереоизомерами, а два других — *анти*-стереоизомерами. Существуют различные способы селективного получения тех или других диастереоизомеров; так, например, часто используют вспомогательный хиральных центр X*.

A: R—CH(OH)—CH(Y)—C(=O)—X*

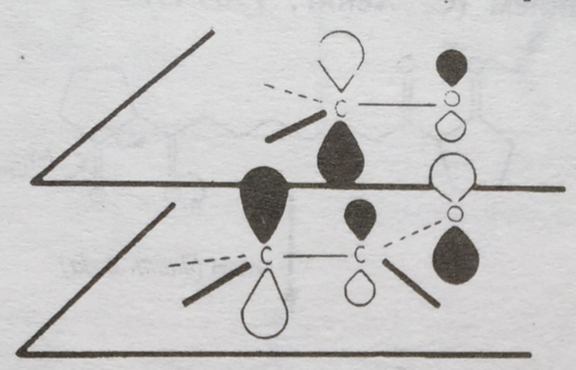
C: R—CH(OH)—CH(Y)—C(=O)—X*

B: R—CH(OH)—CH(Y)—C(=O)—X*

D: R—CH(OH)—CH(Y)—C(=O)—X*

Отнесение стереомеров к *син*- или *анти*-конфигурации, по определению, зависит от взаимного расположения групп OH и Y в четырех возможных аддуктах: если эти группы расположены по одну сторону от плоскости карбонила, то говорят о *син*-конфигурации, если по разные — то об *анти*-конфигурации. Таким образом, молекулы A и B представляют собой *син*-стереоизомеры, а молекулы C и D — *анти*-стереоизомеры.

Реакцию альдольной конденсации можно представить как взаимодействие граничных орбиталей: высшей заполненной молекулярной орбитали енолята и низшей вакантной орбитали альдегида.




Связь образуется в результате перекрывания орбиталей углерода карбонильной группы и двух углеродных атомов енолят-иона, что кажется несколько неожиданным из-за существования между ними электростатического отталкивания, однако присутствие катиона металла — противоиона используемого основания — компенсирует это отталкивание. Кроме того, происходит связывающее перекрывание $2p$-орбиталей двух атомов кислорода. Что касается $\pi^*$-орбитали связи C=O, принимающей участие во взаимодействии, то ее весовой коэффициент весьма велик на углероде и достаточно мал на кислороде. Разрыхляющая *n*-орбиталь (енолят-иона) имеет большой весовой коэффициент в противоположной фазе на конечных атомах, а на центральном углеродном атоме этот коэффициент мал.

## 2. Устойчивость продуктов альдольной конденсации

Составим термохимический баланс: разрыв $\pi$-связи C=O (приблизительно 93 ккал/моль) и $\sigma$-связи C—H (89 ккал/моль) практически полностью компенсируется за счет образования новой $\sigma$-связи C—C (83 ккал/моль) и $\sigma$-связи O—H (103 ккал/моль). Этот процесс часто протекает как реакция присоединения енолят-иона к карбонильной группе, причем отрицательный заряд смещается от углерода к кислороду.

Однако при определенных условиях равновесие может быть сдвинуто, и тогда протекает обратная реакция, которая получила

название «ретроальдольная фрагментация». В приведенном примере происходит раскрытие двух циклов (циклопентанонов), катализируемое основанием (С. Хёниг, 1969 г.)

КОН (*дист. вода*)

В результате альдольной конденсации, как правило, образуются $\beta$-кетолы, являющиеся весьма неустойчивыми соединениями, которые легко отщепляют молекулу воды, что и происходит на последней стадии получения кантаридина по Сторку (эта реакция неоднократно упоминается в данной главе).

### 3. Управление реакцией альдольной конденсации: доноры и акцепторы

Реакция альдольной конденсации предназначена для получения новых углерод-углеродных связей; ее продукты, содержащие две функциональные группы (спиртовую и кетонную), способны вступать во внутримолекулярное взаимодействие. Серьезный недостаток этого метода состоит в образовании целого набора продуктов. Следовательно, важно уметь подобрать такие условия, в которых реакция протекала бы селективно с образованием только одного целевого продукта.

Рассмотрим первый случай. Пусть целью реакции является получение соединения, приведенного ниже в рамке. Наличие характерного $\beta$-кетоспиртового фрагмента указывает на то, что это соединение можно получить альдольной конденсацией. В данном случае не стоит опасаться образования побочных продуктов, так как среди

соединений, присутствующих в реакционной среде, только циклогексанон способен енолизоваться, а наиболее сильным электрофилом является 1,2-дикетон (отталкивание диполей связей C=O повышает его реакционную способность). Таким образом, нет необходимости заботиться о селективности процесса.

Рассмотрим второй более общий случай, когда в качестве партнеров в реакции альдольной конденсации принимают участие альдегид и кетон. К этому процессу применимо правило Виттига: карбонильная группа альдегидов более реакционноспособна (лучший электрофил), чем карбонильная группа кетонов, а углеродный атом енолов, полученных из кетонов, более сильный нуклеофильный центр, чем углеродный центр енолов, полученных из альдегидов. (*Wittig G.*, *Reiff H.* Angew. Chem. Int. Ed., Engl., 1968, v. 7, p. 7.)

Именно поэтому конденсации ацетона и альдегидов (уксусного или масляного в рассматриваемых примерах) приводят к образова-

$CH_3CHO$, 0,01%-ный водн. NaOH

$C_3H_7CHO$, 15%-ный водн. NaOH/$Et_2O$

нию исключительно $\beta$-гидроксикетонов с выходом 80 и 84% соответственно, за исключением того случая, когда реакция альдольной конденсации протекает между двумя альдегидами. *Такой химической селективности можно достичь медленным (по каплям) добавлением альдегида к раствору кетона.*

## 4. Управление реакцией альдольной конденсации: *син-* и *анти-*диастереомеры

Рассмотрим реакцию альдольной конденсации между енолят-ионом, полученным из кетона, и альдегидом. Продукты реакции представляют собой *син*-стереомеры, если группы $R^1$ и OH находятся по одну сторону от плоскости карбонильной группы, или *анти*-стереомеры, если группы $R^1$ и OH располагаются в пространстве по разные стороны от плоскости карбонильной группы.

RCHO + $R^1CH_2C(O)R^2$ —*основание*→ $RC^*H(OH)C^*H(R^1)C(O)R^2$

*син*

*анти*

Исходя из геометрического строения енолят-иона, можно предсказать строение продуктов. Рассмотрим вновь уже упомянутое взаимодействие между НВМО ($\pi^*$) альдегида и ВЗМО ($n$) енолят-иона. В результате этого взаимодействия плоскости альдегида и енолят-иона стремятся расположиться параллельно, так чтобы кислородные атомы находились напротив друг друга. Эта модель (*Anh N.T., Thanh B. T.* Nouv. J. Chim., 1986, v. 10, pp. 681—683) нуждается в уточнении, так как атака любого нуклеофила по карбонильной группе происходит под тупым углом преимущественно с

той стороны, где располагается атом водорода, а не группа R альдегида. Новая углерод-углеродная связь образуется ближе к связи C—H, чем к связи C—R альдегида; для этого необходимо, чтобы альдегид повернулся на 30° в своей плоскости. Рассмотрим последствия такого поворота для каждого из четырех возможных переходных состояний Ана-Тана. Такое число переходных состояний обусловлено тем, что в процессе альдольной конденсации образуются два асимметрических центра, между которыми возникает новая углерод-углеродная связь.

При повороте на 30° по часовой стрелке возникает переходное состояние енолят-иона, обозначенное цифрой 1. Такой поворот уменьшает степень заслоненности групп R и $R^1$, возникающей при образовании связи $C_1-C_3$.

В переходном состоянии 2 енолят-ион также находится в Z-конфигурации. В этом случае поворот на 30° против часовой стрелки приводит к увеличению нежелательных стерических затруднений для групп R и $R^2$.

Таким образом, предпочтительнее переходное состояние 1, которое приводит к образованию *син*-кетоспиртов. Действительно, среди продуктов реакции преобладают *син*-стереомеры, образовавшиеся из енолят-иона с Z-конфигурацией. По тем же соображениям состояние 3 более предпочтительно по сравнению с состоянием 4, что приводит к преимущественному образованию *анти*-стереомеров из енолят-иона Е-конфигурации.

## 5. Стереоселективные реакции альдольной конденсации

Пусть в реакции альдольной конденсации принимает участие альдегид RCHO в качестве акцептора и енолят-ион, полученный из кетона $^{*}YCH_2COX$, в качестве донора. Тогда, если при $\alpha$-углеродном атоме находится заместитель Y, то он создает дополнительный хиральный центр. Заместитель Y должен удовлетворять двум условиям: обеспечивать высокую стереоселективность в процессе альдольной конденсации и легко удаляться при необходимости.

Один из вариантов решения этой проблемы предложили Соладье и Миосковски, работавшие в Страсбурге. При помощи реактива Гриньяра они получали основание, сопряженное с $\alpha$-сульфоэфиром. Такой карбанион, стабилизированный за счет серы в $\alpha$-положении, диастереоселективно взаимодействовал с альдегидом RCHO. $\alpha$-Сульфинильная группа, обеспечивающая создание дополнительного хирального центра, легко удаляется восстановлением амальгамой алюминия. Выходы реакции достаточно высоки и составляют 50—85%, а содержание энантиомера 80—91%.

Ar—S(O)—$CH_2$—$CO_2$(Bu-*трет*)

1) (Bu-*трет*)MgBr
2) RCHO
ТГФ/−78°C

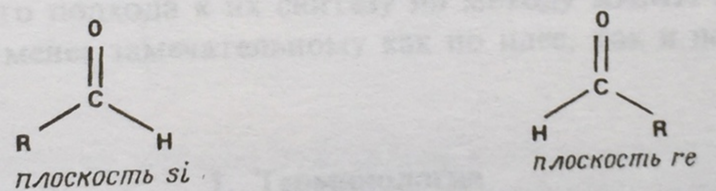
Al/Hg

O(Bu-*трет*)

Ar = *n*-$CH_3$-$C_6H_4$-

Наблюдаемая диастереоселективность объясняется образованием переходного состояния, в котором три атома кислорода енолят-иона, сульфоксида и альдегида координируются по атому магния. Енолят-ион атакует альдегид со стороны *si*-плоскости. Во взаимодействие вступает неподеленная электронная пара серы, тогда как арильный заместитель находится с другой стороны, в результате чего заместитель R альдегида располагается в *анти*-положении по отношению к серосодержащей группе.

**Напоминание 1.** Если тригональный атом, например атом углерода, имеет три различных заместителя, то две его плоскости энантиомерны. Расположим заместители a, b, c по старшинству: старший > средний > младший. Если эти заместители располагаются против часовой стрелки, то говорят о *si*-плоскости (от латинского *sinister*), если же по часовой стрелке, то — о *re*-плоскости (от латинского *rectus*). Особый случай представляют собой альдегиды.




*плоскость si* *плоскость re*

**Напоминание 2.** Выходом энантиомера называют различие между содержанием в продуктах реакции одного и другого энантиомера, выраженное в процентах, причем за 100% принимают суммарное количество образовавшихся энантиомеров:

| Содержание энантиомера | Выход энантиомера, % |
|---|---|
| 99:1 | 98 |
| 98:2 | 96 |
| 97:3 | 94 |
| 95:5 | 90 |
| 90:10 | 80 |
| 80:20 | 60 |

**Литература.** *Mioskowski C., Solladie G.* J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1967, p. 162.

## 6. Музыкальная пауза

Во втором томе приведена краткая биография Бородина — химика, открывшего реакцию альдольной конденсации. Судьба оперы «Князь Игорь» показывает, что музыка занимала не слишком большое место в жизни этого известного химика. А. П. Бородин начал писать своего «Князя Игоря» в 1869 г., но так и не закончил оперу до самой смерти через 18 лет! Многие фрагменты оперы были утрачены. Впоследствии они были записаны по воспоминаниям друзей, которым Бородин когда-то играл те или иные отрывки из своего произведения. Так, например, была восстановлена увертюра. После смерти Бородина друзья композитора Римский-Корсаков и Глазунов на основании оставленных им записей и собственных воспоминаний создали тот вариант «Князя Игоря», который мы знаем сегодня. Сам Бородин был слишком увлечен своими исследованиями в химической лаборатории, чтобы тратить время на оркестровку, многочисленные транспонирования и сценарий оперы.

**Литература.** *Brown D.* Times Literary Supplement, 16—22 fevrier 1990, p. 173.
*Kauffman G. B., Bumpass K., Leonardo*, 1988, v. 21, pp. 429—430.

## Глава 4

# НЕКОТОРЫЕ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ (ХИМИЧЕСКАЯ, РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ)

Чтобы добиться желаемого результата, главное не растеряться среди множества сосуществующих реакционных центров. Кроме того, следует учитывать, что современные синтетические методы часто существенно отличаются от вчерашних.

В данной главе мы рассмотрим основные принципы проведения селективного органического синтеза, в частности то, как добиться энантиоселективности или как заставить реакцию протекать лишь в одной из двух плоскостей двойной связи — *si* или *re*, т. е. заставить реагент атаковать с одной стороны или сделать невозможной атаку с другой.

В качестве примеров будут рассмотрены уже знакомые нам реакции, приводящие к образованию новой углерод-углеродной связи, например реакция конденсации Михаэля. Часть настоящей главы будет посвящена обсуждению метода получения енаминов, разработанному Сторком и ставшему уже классическим, а также рассмотрению другого подхода к их синтезу по методу RAMП или SAMП (Эндерс), не менее замечательному как по идее, так и по своей эффективности.

## 1. Терминология

Реакция называется **селективной**, если приводит к преимущественному образованию одного продукта. Если же в результате реакции образуется только один продукт, то такая реакция называется **специфической**.

**Химическая селективность** обусловлена различной реакционной способностью разных функциональных групп (например, альдегидной и кетонной).

В тех случаях, когда реакция преимущественно протекает по одному из положений [например, алкилирование 2-метилциклогексанона (см. с. 71) идет либо в положение C(2), либо в положение C(6)], говорят о **региоселективности**.

В тех случаях, когда в результате реакции получается один из стереоизомеров (например, в реакции восстановления 2-метилцикло-гексанона образуется либо *цис*-2-метилциклогексанол, либо *транс*-2-метилциклогексанол), говорят о **стереоселективности**.

**Энантиоселективностью** называют преимущественное образова-ние одного из энантиомеров (например, восстановление изофорона в R- или S-спирт).

## 2. Региоселективность при образовании енолятов

Один из методов решения этой проблемы заключается в приме-нении силилированных эфиров енолов; протон может с равной ве-роятностью отщепляться от $\alpha$-углеродного атома или от $\alpha'$-угле-родного атома по обе стороны от карбонильной группы.

При использовании пространственно-затрудненного основания, например диизопропиламида лития (ДПАЛ), атака происходит по наиболее доступному центру. Образование енолята протекает под кинетическим контролем до установления равновесия в том случае, если протон отщепляется при низкой температуре (−78 °C) достаточно быстро.

Образовавшийся в таких условиях енолят можно стабилизировать путем превращения в силилированный эфир енола. Связь между кислородом и кремнием очень прочная. Высокая энергия этой связи является движущей силой реакции образования силилированного эфира енола (*Stork G.*, 1968, *House H. O.* 1969).

Можно назвать две причины, обусловливающие столь высокую прочность связи Si—O. Это прежде всего значительная разница в электроотрицательности между электроположительным атомом кремния и электроотрицательным атомом кислорода, а также высокая поляризуемость атома кремния, способствующая стабилизации неподеленных электронных пар на атоме кислорода.

Образование енолята, протекающее под кинетическим контролем, и его стабилизацию в виде силилированного эфира енола можно рассматривать как специфическую реакцию (т. е. со 100%-ной селективностью). Однако, на самом деле в случае 2-метилциклогексанона получается также и некоторое количество (~1%) силилированного эфира енола, образовавшегося из енолята, полученного по реакции с ДПАЛ, протекающей под термодинамическим контролем.

1) ДПАЛ; 2) $Me_3SiCl$ — 1 : 99

+ PhCHO, $Bu_4N^{(+)}F^{(-)}$ (кат.), ТГФ

+ *н*-BuI, $LiNH_2$/ТГФ—$NH_3$

Силилированные эфиры енолов ведут себя так же, как и еноляты в реакциях альдольной конденсации. После проведения реакции триметилсилильную группу, как правило, удаляют при помощи фторид-иона, используя высокую энергию связи Si—F.

**Литература.** *Stork G., Hudrlik P. F.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, pp. 4462, 4464.
*House H. O., Czuba L. J., Gall M., Olmstead H. O.* J. Org. Chem., 1977, v. 34, p. 2324.
*Noyori R., Yokoyama K., Sakata J., Kuwajima I., Nakamura E., Shimizu M.* J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 1265.

### 3. Селективное получение E- и Z-енолятов

E- и Z-еноляты можно получить с высокой степенью селективности при помощи силилированных эфиров енолов. При использовании триметилэтилсилилацетата селективно образуются эфиры енолов Z-конфигурации с практически количественным выходом (99,5%). При использовании триметилсилилхлорида и ДПАЛ (последний действует как основание), напротив, происходит преимущественное образование эфиров енола E-конфигурации.

$+ \ Me_3Si\text{-}CH_2\text{—}COOC_2H_5 \xrightarrow[-78^\circ C]{1\%\ Bu_4N^{(+)}F^{(-)}}$ OSiMe$_3$

$\xrightarrow[-78^\circ C]{(изо\text{-}C_4H_9)_2N^{(-)}Li^{(+)}}$ $O^{(-)}\ Li^{(+)}$

$\downarrow Me_3SiCl$

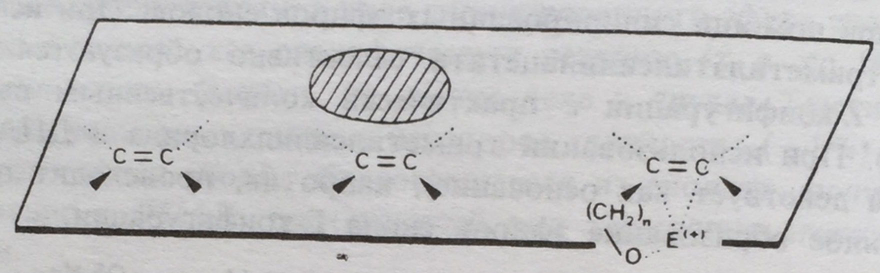
OSiMe$_3$

**Литература.** *Nakamura E., Murofushi T., Shimizu M., Kuwajima I.* J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 2345.
*Nakamura E., Hashimoto K., Kuwajima I.* Tetrahedron Lett., 1978, p. 2079.
*Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K.* J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 2868.

### 4. Двойной принцип стереоселективности

Часто необходимо добиться того, чтобы атака реагента по двойной связи происходила только с одной стороны. Существуют два подхода к решению этой проблемы. Идея первого из них за-

ключается в том, чтобы сделать невозможным подход атакующей частицы с одной из сторон, заблокировав ее объемистым заместителем. В этом случае атакующий реагент будет вынужден подходить с другой строны. Второй подход, предложенный совсем недавно, заключается в образовании новой временной связи со вспомогательной группой, которая фиксирует атакующий реагент с нужной стороны. Чаще всего это бывает атом кислорода, способный координировать электрофильный катион $E^{(+)}$.




Рассмотрим подробно оба метода.

А. С использованием стерических затруднений:
А-1 — энантиоселективная реакция Михаэля;
А-2 — моноалкилирование кетонов.

Б. С использованием вспомогательной группы, фиксирующей атакующий реагент:
Б-1 — энантиоселективное алкилирование кетонов енаминами;
Б-2 — энантиоселективное алкилирование кетонов методом SAMП.

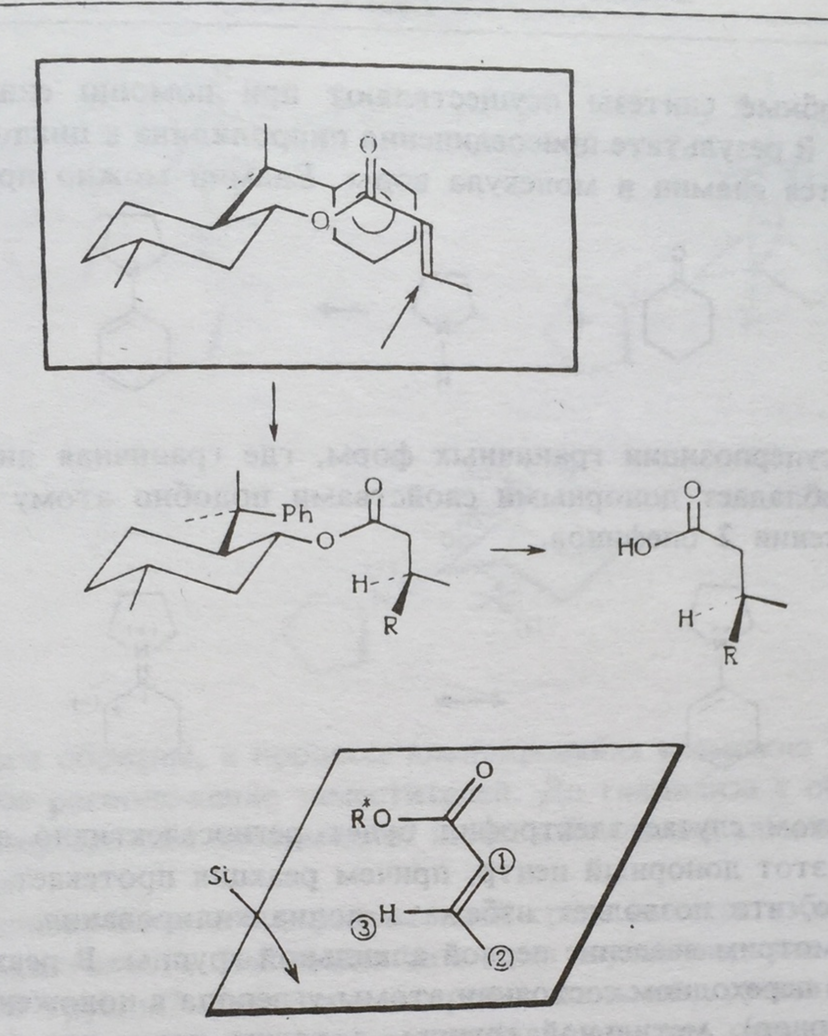
«Высказывание есть отражение реальности, но это отражение такой реальности, какой мы ее себе представляем»..

*Виттгенштейн.* Логико-философский трактат.

## 5. Энантиоселективная реакция Михаэля

Применение комплексов органокупратов с фторидом бора позволяет получать асимметрические центры. Поскольку подход к двойной связи с одной стороны затруднен, органокупраты присоединяются к $\alpha$, $\beta$-ненасыщенным эфирам с образованием преимущественно одного из энантиомеров.

| Органокупрат | Выход энантиомера, % |
|---|---|
| $BuCuBF_3$ | 99,5 |
| $MeCuBF_3$ | 78 |
| $MeCuBF_3PBu_3$ | 87 |




Гидролиз аддуктов Михаэля приводит к образованию кислот, содержащих хиральный центр.

Литература. *Oppolzer W., Moretti R., Godel T., Meunier A., Loher H.* Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, p. 4971.

«В мире вещи связаны между собой как звенья одной цепи».

*Виттгенштейн.* Логико-философский трактат.

## 6. Региоселективность в реакциях алкилирования кетонов. Использование енаминов

Пусть требуется ввести в кетон одну алкильную группу в $\alpha$-положение к карбонильной группе. Реакция прямого алкилирования в этом случае не подходит. Если проалкилировать кетон, например циклогексанон, обычным алкилирующим агентом типа метилиодида, получится смесь продуктов моно-, ди-, три- и тетраалкилирования.

6 Зак. 176

Подобные синтезы осуществляют при помощи енаминов по Сторку. В результате присоединения пирролидина к циклогексанону образуется енамин и молекула воды. Енамин можно представить

в виде суперпозиции граничных форм, где граничная диполярная форма обладает донорными свойствами подобно атому углерода в положении 2 олефинов.

В таком случае электрофил будет региоселективно атаковать именно этот донорный центр, причем реакция протекает стереоселективно, что позволяет избежать полиалкилирования.

Рассмотрим введение первой алкильной группы. В реакциях типа $S_N2$ в переходном состоянии атомы углерода в положении 2 енамина (донор), метильной группы, а также иодид-ион (уходящая группа) находятся на одной прямой. В том случае, когда алкильная группа в интермедиате находится в экваториальном положении, возникают большие стерические затруднения, создаваемые *син*-метиленовой группой пирролидина.

Таким образом, в процессе алкилирования возможно только аксиальное расположение заместителей. До гидролиза с образованием циклогексанона интермедиат имеет аксиальный алкильный заместитель.

Предположим, что в реакционной среде имеется избыток алкилирующего агента. Возможно ли в этом случае введение второй алкильной группы? Введению второй алкильной группы по атому C(2) в экваториальном положении будут мешать описанные выше пространственные затруднения, введению этой группы по атому C(6) в экваториальном положении будет мешать пирролидин, и, наконец, введению второго алкильного заместителя по атому C(6) в аксиальном положении будет препятствовать первая введенная алкильная группа (диаксиальное 1,3-взаимодействие).

**Литература.** *Stork G., Terrell R., Szmuszkovisz J.* J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 2029.

## 7. Получение хирального центра путем алкилирования енаминов

Энантиоселективное введение алкильного заместителя в кетон осуществляется через енамин, который в свою очередь можно получить из амина, содержащего хиральный центр. Введение в енамин катиона лития проводят при помощи диизопропиламида лития (ДПАЛ) в тетрагидрофуране (ТГФ) при температуре −20 °C. В качестве алкилирующего агента обычно используют алкилгалогенид RX: реакцию проводят при −78 °C. В переходном состоянии (пока-

зано в рамке) катион лития координируется по атому кислорода заместителя, который именно с этой целью предварительно введен в енамин, содержащий хиральный центр. В том случае, если кислород находится перед плоскостью связи C=C енамина (за плоскостью), то катион лития также располагается перед этой плоскостью (за плоскостью). Кроме того, происходит и координация уходящей группы X по катиону лития, приводящая к тому, что алкилирование всегда протекает в одной из полуплоскостей. Таким образом, можно получить 2-алкилциклогексанон R(S)-конфигурации; выход энантиомера составляет 87—100%. Существенное преимущество данного метода состоит в том, что исходный амин, содержащий хиральный центр, можно регенерировать.





**Литература.** *Meyers A. I., Williams D. R., Druelinger M.*, J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 3072.

### 8. Энантиоселективное алкилирование енаминов

В современном органическом синтезе часто стараются заменить енамины иминами или гидразонами, метиллирование которых приводит к образованию анионов. За счет этого удается повысить выходы и селективность реакций. Однако сам принцип остается тем же — получение литийорганического соединения с последующей координацией металла по атому кислорода заместителя. Таким образом, катион лития всегда остается по одну сторону от плоскости двойной связи C=N, что в свою очередь заставляет атакующий реагент RX подходить с той же стороны (это происходит за счет сил кулоновского притяжения $R^{(+)}X^{(-)}$ и $X^{(-)}Li^{(+)}$).

В качестве исходных соединений выберем кетон и чистый энантиомер (S)-1-амино-2-метоксиметилпирролидин (SAMП). Гидразон SAMП можно получить с выходом 80—100%. В тетрагидрофуране SAMП обрабатывают LiN(*изо*-Pr)$_2$ (выход составляет 95—100%), а затем добавляют алкилирующий агент $R^3X$ (X=I, $OSO_3R$), выход

продуктов алкилирования составляет 75—90%, выход энантиомера 80—100%. Переходное состояние показано выше в центре. Дальнейшее расщепление проводят озоном в метиленхлориде при температуре −78 °C (выход составляет 100%). С помощью реакции восстановления можно провести регенерацию и рециклизацию SAMП с выходом 80%.

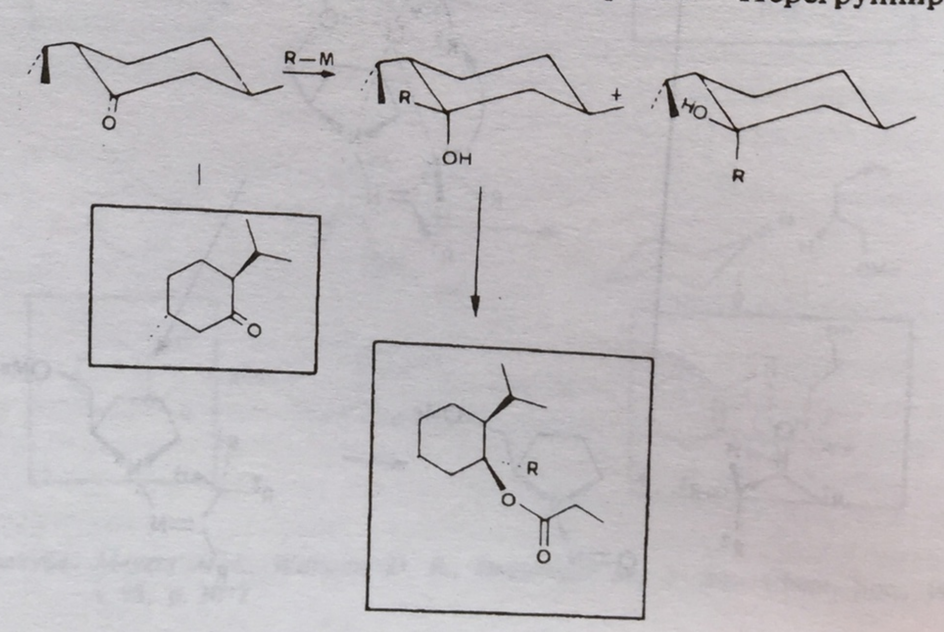
В том случае, когда требуется получить другой энантиомер, в качестве исходного соединения выбирают (R)-1-амино-2-метоксиметилпирролидин (RAMП).

**Литература.** *Enders D., Eichenauer H.*, Chem. Ber., 1979, Bd. 112, S. 2933.
*Enders D., Kipphardt H., Fey P.*, Org. Synth., 1987, v. 65, pp. 183—202.

## 9. Перенос хиральности

Для того, чтобы в ходе реакции произошло образование нового хирального центра, требуется наличие прохирального центра в исходном соединении. Приведенный ниже пример представляет собой сигнатропную [3,3]-перегруппировку Кляйзена. Енолизацию эфира проводят при помощи сильного основания, достаточно разветвленного, чтобы не проявлять нуклеофильных свойств, например циклогексилизопропиламида лития.

Полученные таким образом еноляты могут иметь два ненасыщенных заместителя при одном углеродном атоме в переходном состоянии, имеющем конфигурацию кресла. Перегруппировка



Кляйзена приводит к образованию смеси двух стереоизомерных кислот с выходами 59 и 6% соответственно (см. схему реакции). Причина столь большой разницы в выходах заключается в том, что преимущественно образуется енолят Z-конфигурации.

Исходный пропионовый эфир получают из ментона. При введении различных металлоорганических соединений происходит реакция диастереоселективного присоединения, в результате которой образуются преимущественно аксиальные спирты.

Полученные спирты этерифицируются пропионовой кислотой или ее производным.

**Литература.** *Chillous S. E., Hart D. J., Hutchinson D. K.*, J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 5418.

«Естественные науки имеют дело с изотопами и ионами, солями и гелями, неорганическими и органическими запахами, разнообразными клетками. В этом коктейле чем более вещи схожи, тем сильнее они различаются. То, что написано людьми, устаревает еще прошлой ночью. Новый исследователь объясняет факты по-иному.»

Journal of Irreproducible Results, 1964, v. 13, p. 5.

## 10. Соотношение между реакционноспособностью и селективностью

Чем более высокой реакционноспособностью обладает соединение, тем оно менее селективно в реализации требуемого превращения. Этот постулат воспринимается как очевидность на интуитивном уровне, однако часто он оказывается весьма полезным. Пусть реакционная среда содержит такие соединения, как азид-ион и вода. Сравним селективность двух карбокатионов, различающихся по своей стабильности, — адамантила-2 и трифенилметила (тритила) по отношению к этим нуклеофилам. Так, при проведении сольволиза соответствующих хлоридов в 80%-ном водном ацетоне реакционноспособность $Ph_3CCl$ оказывается в $10^{15}$ раз выше реакционноспособности вторичного карбокатиона. Карбокатион $Ph_3C^{(+)}$ более стабилен, следовательно, менее реакционноспособен и соответственно гораздо более селективен, чем $Ad^+$, и преимущественно взаимодействует с азид-ионом, а не с водой. Соотношение констант $k_{N_3}$ и $k_{H_2O}$ приблизительно в $10^3$ раз выше, чем для $Ad^+$.

Однако достаточно часто постулируемое соотношение между реакционноспособностью и селективностью не выполняется. Селективность не обязательно бывает низкой (средней), если реакционноспособность высока. Напротив, если селективность высока, то реакционноспособность, как правило, низкая как теоретически, так и на практике.

$S_N2$-Реакции часто являются исключением из предложенного правила. Так, если сравнить взаимодействие RBr и $PhCOCH_2Br$ с

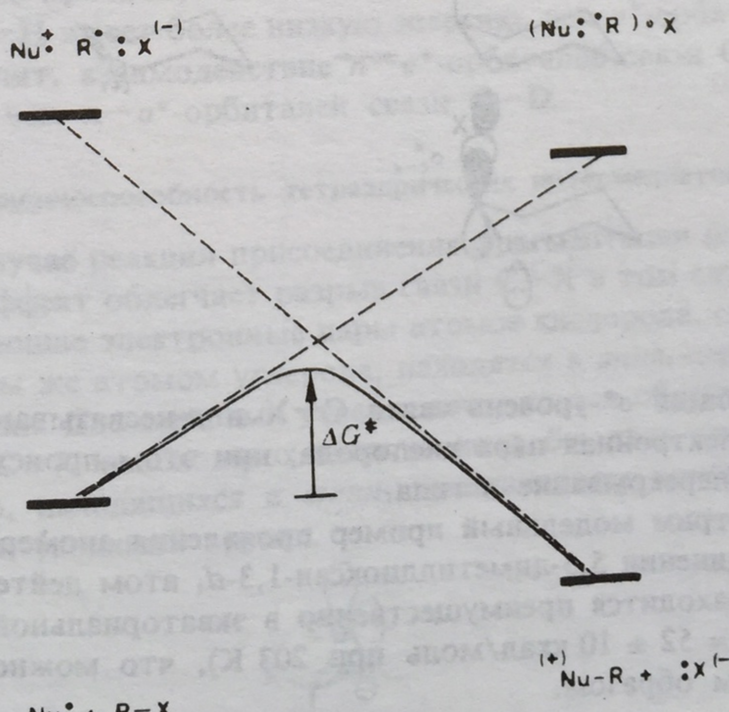
нуклеофилами, то окажется, что $PhCOCH_2Br$ более реакционноспособен и более селективен в реакциях с пиридинами, имеющими различные заместители.

Это можно объяснить с точки зрения теории мезомерии, которая утверждает, что переносится не только электронная пара (как это предполагает традиционно используемая система записи со стрелками), но также возможен переход одного электрона. Опишем этот процесс при помощи диаграмм Просса.

Построение приведенной диаграммы начнем с анализа граничной формы Nu: и R—X (исходные реагенты) и $^{(+)}$Nu—R и :X$^{(-)}$ (продукты $S_N2$-реакции замещения). Существуют различные мнения о том, что представляет собой переходное состояние в данной реакции; это вызывает некоторые сложности при записи. Чаще всего пишут две переходящие друг в друга граничные формы:

$$Nu : R \cdot\cdot\ X \text{ и } Nu^{\cdot(+)}\ {}^{\cdot}R : X^{(-)}$$

На первой стадии обсуждаемой реакции происходит гомолитическое возбуждение связи R—X, на второй — перенос электрона от нуклеофила к радикалу R$^{\cdot}$ субстрата R—X. Кривые, характеризующие основное и переходное состояния, не могут пересекаться (это запрещено), следовательно, кривая пути реакции загибается вниз.

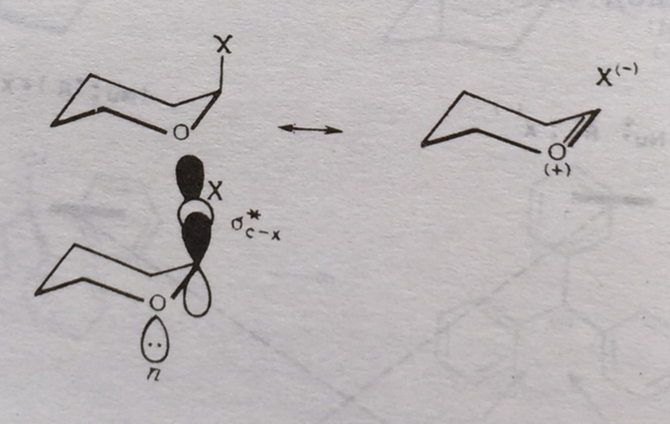


В том случае, если субстратом является соединение RX = = $PhCOCH_2Br$, можно написать третью граничную резонансную форму — $Nu^{(+)}\cdot PhCOCH_2^{(-)}\cdot Br$, которая стабилизирует переходное состояние и объясняет повышение реакционноспособности. Две из трех граничных форм несут положительный заряд на нуклеофиле (атом азота в пиридинах), который как донор электронов становится более избирателен.

Литература. *Levine R. D.* Israel J. Chem., 1985, v. 26, pp. 320—324.
*Buncel E., Wilson H.*, J. Chem. Ed., 1987, v. 64, pp. 475—480.

## 11. Стереоэлектронный эффект

*Аномерный эффект.* В шестичленных циклах наиболее предпочтительна аксиальная конформация связи C—X, где X — акцептор (галоген, кислород и т. п.), если связь C—X сопряжена с атомом кислорода. Кроме того, наблюдается сокращение связи C—O и удлинение связи C—X по сравнению с соединениями с экваториальной связью C—X. Приведенная ниже граничная форма позволяет объяснить это с точки зрения теории мезомерии. Две молекулярные орбитали вступают в двухэлектронное взаимодействие: вакантный




разрыхляющий $\sigma^*$-уровень связи C—X и *n*-несвязывающая «аксиальная» электронная пара кислорода; при этом происходит также побочное перекрывание $\pi$-типа.

Рассмотрим модельный пример проявления аномерного эффекта. В соединении 5,5-диметилдиоксан-1,3-$d_1$ атом дейтерия в положении 2 находится преимущественно в экваториальной конформации ($\Delta G^0 = 52 \pm 10$ ккал/моль при 203 К), что можно объяснить следующим образом.

1. *В терминах теории мезомерии.* Несвязывающая граничная форма преимущественно содержит водород, а не дейтерий, так как в силу первичного изотопного эффекта связь C—H легче разорвать, чем связь C—D ($E_a^H < E_a^D$), что способствует аксиальной ориентации атома водорода.

2. *В терминах теории молекулярных орбиталей.* Связь C—H является менее прочной, чем связь C—D, следовательно, $\sigma^*$-орби-
таль связи C—H имеет более низкую энергию, чем $\sigma^*$-орбиталь свя-
зи C—D, значит, взаимодействие $n-\sigma^*$-орбиталей связи C—H бо-
лее сильное, чем $n-\sigma^*$-орбиталей связи C—D.

### Реакционноспособность тетраэдрических интермедиатов

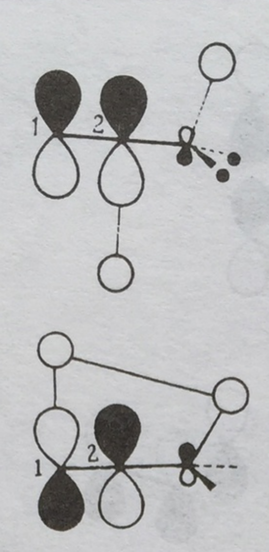
Как и в случае реакции присоединения-фрагментации (см. гл. 1), ког-
аномерный эффект облегчает разрыв связи C—X в том случае, связанных
да несвязывающие электронные пары атомов кислорода, связанных
с одним и тем же атомом углерода, находятся в *анти*-перипланар-
ном положении. Дэслонгшамп утверждает, что для облегчения раз-
рыва связи C—X необходимо наличие хотя бы двух таких элек-
тронных пар, находящихся в *анти*-перипланарном положении по отношению к уходящей группе.

### Стереоселективное восстановление циклических кетонов

Восстановление *трет*-бутил-4-циклогексанона литийалюминийгидридом проводят в эфире при 0 °С. Образующиеся продукты являются результатом «аксиальной» атаки с наиболее пространственно-затрудненной стороны. Выход составляет 91%. Соотношение констант $k_{акс}/k_{экв}$ приблизительно равно 10. Восстановление четырехчленного циклического кетона также происходит с наиболее пространственно-затрудненной стороны; соотношение $k_R/k_H$ приблизительно равно четырем (R = *изо*-Pr). Наиболее устойчивое переходное состояние характеризуется *анти*-перипланарным расположением связей С—Н в процессе образования одной или нескольких новых связей С—Н при соседнем атоме углерода. Наблюдаемую стереоселективность всегда можно объяснить стабилизирующим двухэлектронным взаимодействием $H^-$ и $\sigma^*$-связи (учитывая электрофильный характер образования углерод-водородной связи, автор предпочитает говорить о взаимодействии вакантной орбитали связи С—Н и дважды вырожденной $\sigma(-H)^*$-орбитали).

### Присоединение по двойной связи

Рассмотрим граничные орбитали молекулы пропилена [конформация, содержащая двугранный угол 90° (С(1), С(2), С(3)/С/(2), С(3), Н)], взаимодействующего либо с протоном (электрофильное присоединение), либо с гидрид-ионом (нуклеофильное присоединение). В случае электрофильного присоединения ВЗМО пропилена



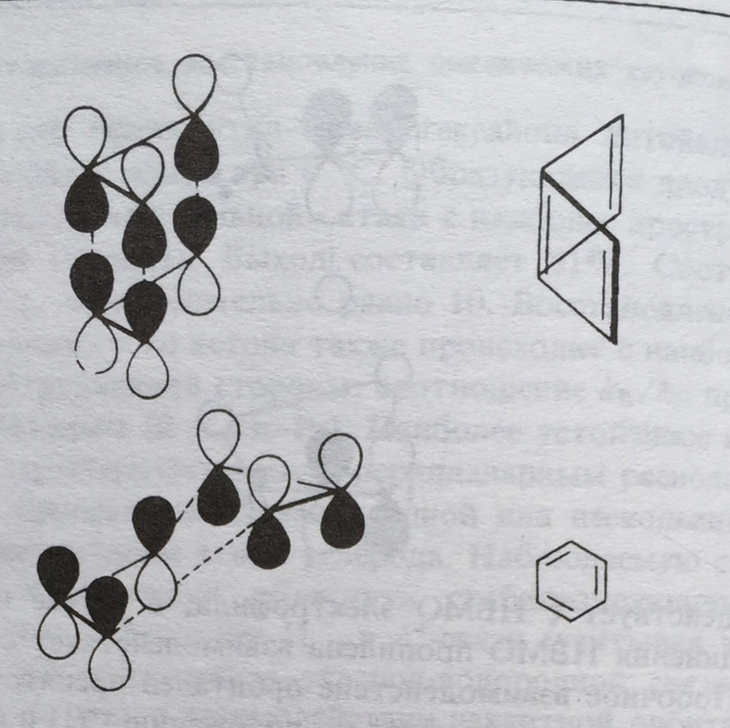

взаимодействует с НВМО электрофила; в случае нуклеофильного присоединения НВМО пропилена взаимодействует с ВЗМО нуклеофила. Побочное взаимодействие орбиталей препятствует *син*-перипланарной атаке электрофила по положению С(1) и С(2). Таким образом, наиболее предпочтительна *анти*-перипланарная атака. *син*-Перипланарная атака нуклеофила происходит в положение С(1) и сильно затруднена в положение С(2).

**Литература.** *Kirby A. J.* The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, Springer Verlag, Berlin, 1983.
*Anet F. A. L., Kopelevich M.* J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, pp. 2109—2110.
*Gorenstein D. G.* Chem. Rev., 1987, v. 87, pp. 1047—1077.
*Anh N. T., Eisenstein O.* Nouv. J. Chim., 1977, v. 1, p. 61.
*Cieplak A. S.* J. Am. Chem. Soc., 1981, v. 103, pp. 4540—4552.
*Caramella P., Rondan N. G., Paddon-Row M. N., Houk K. N.* J. Am. Chem. Soc., 1981, v. 103, pp. 2438—2440.

## 12. Конформации переходного состояния «кресло» и «ванна»

Рассмотрим сигматропную [3,3]-перегруппировку (перегруппировка Коупа), в которой конформация переходного состояния представляет собой конформацию типа «кресла» или «ванны». Согласно правилу Дьюара — Циммермана, первая из них аналогична конформации ароматического соединения бензола. Вторая, благодаря трем взаимодействиям 2*p*-орбиталей двух аллильных фрагментов вместо двух, изоэлектронна дважды антиароматическому соединению — буталену.

Как правило, переходное состояние типа «кресла» преобладает в реакциях с участием всех шести центров и шести электронов.



**Классическим примером является перегруппировка Коупа диметилгексадиенов-1,5. Нагревание при 225 °С *мезо*-3,4-диметилгексадиена-1,5 приводит к исключительному образованию октадиена-2,4 E,Z-конфигурации. При нагревании до 180 °С (±)-3,4-диметилгексадиена-1,5 продуктами перегруппировки являются октадиен-2,4 E,E- и Z,Z-конфигурации в соотношении 9 : 1.**

**Литература.** *Von Doering W. E., Roth W. R.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1963, v. 2, p. 115.
*Dewar M. J. S., Lie C.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 5893—5900.

# Глава 5

## ЗАЩИТА И РЕГЕНЕРАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. СПИРТОВАЯ И КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППЫ. ОБРАЩЕНИЕ ПОЛЯРНОСТИ

Одной из основных целей органической химии остается синтез ряда биологически активных природных соединений с большими по размерам молекулами, содержащими несколько функциональных групп. Проблема состоит в том, чтобы в реакцию вступал определенный фрагмент молекулы без участия остальной ее части. В тех случаях, когда нужно сохранить ту или иную функциональную группу, которая также способна вступать в данную реакцию, ее необходимо предварительно защитить. Очевидно, что защита функциональной группы и ее регенерация должны быть достаточно простыми и количественными реакциями. В этой главе будут предложены методы защиты двух важнейших функциональных групп — спиртовой и карбонильной.

Рассмотрим синтетический метод, очень напоминающий обращение полярности. Пусть мы имеем диполь A—B, у которого полюс A заряжен положительно, а полюс B — отрицательно. Как необходимо поступить, чтобы временно изменить заряды и сделать полюс A отрицательным? В качестве примера можно привести метод Кори и Зеебаха, позволяющий сделать электрофильный углерод карбонильной группы альдегида нуклеофильным.

### 1. Защита карбонильной группы ацетальной

Воспользуемся тем, что реакция образования ацеталя, требующая наличия одной карбонильной и двух спиртовых групп, является обратимой (гл. 1—5). Карбонильную группу можно защитить путем получения ацеталей или бистиоацеталей и т. п., а затем регенерировать реакцией кислотного гидролиза, когда необходимость в защите отпадет.

В классическом варианте используют этиленгликоль, следы *п*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора и бензол в качестве растворителя. Таким образом получают этиленкеталь.

O ‖ C (a, b) + 2 ROH ⟹ [b–C(OR)(OR)–a] + $H_2O$

↓ $H_3O^{(+)}$

O ‖ C (a, b) + 2ROH

[b–C(SR)(SR)–a]

[b–C(O–$CH_2$–$CH_2$–O)–a]

## 2. Защита спиртов. Диметил-*трет*-бутилсилиловые эфиры

Спиртовую группу можно защитить при помощи триалкилсили-
лового эфира R—OSiR$_3'$. Наиболее простой способ защиты заклю-
чается в использовании триметилсилилового эфира (R ′ = $CH_3$).
Эти соединения используются чаще всего благодаря их летучести
(они легко отделяются хроматографически в газовой фазе); кроме
того, они весьма неустойчивы при сольволизе в протонных раство-
рителях.

Диметил-*трет*-бутилсилиловые эфиры стабильнее приблизи-
тельно в $10^4$ раз. Их можно получить из соответствующих хлори-
дов. Регенерацию осуществляют при помощи фторида тетрабутил-
аммония. В приведенном ниже примере происходит регенерация
спиртовой группы, защищенной либо бензильной, либо диметил-

*трет*-бутилсилильной группой. Первую из них можно селективно отщепить каталитическим гидрированием на катализаторе Pd/C при комнатной температуре с количественным выходом (96%). Что касается диметил-*трет*-бутилсилильной группы, то для ее удаления необходимо выдержать реакционную смесь 5 мин при 0 °С, а затем 1 ч при комнатной температуре; выход составляет 92%.

**Литература.** *Corey E. J., Venkateswarlu A.* J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 6190.

### 3. Защита спиртовых групп при помощи эфиров енолов

Эфиры енолов (например, дигидропиран, метилвиниловый эфир) за счет взаимодействия $\pi$-электронов связи C=C с *n*-электронами кислорода имеют электроноизбыточную двойную связь, а $\beta$-углеродный атом (по отношению к кислороду) находится в электроноизбыточном положении. В присутствии каталитических количеств протоносодержащей кислоты образуется сопряженная кислота за счет протонирования $\beta$-углеродного атома, дигидропиран фиксируется на молекуле спирта. При этом образуется тетрагидропирановый эфир исходного спирта, который принято обозначать RO(ТГП) (см. схему на с. 98).

7 Зак. 176

$=RO(ТГП)$

Защищенные таким образом спирты легко регенерируются. Для этого достаточно обработать их разбавленным раствором кислоты, причем регенерируется как сам спирт, так и эфир енола, использовавшийся для защиты.

Ацетали RO(ТГП) стабильны в основной среде, а также устойчивы к воздействию алкилирующих агентов, металлорганических соединений и $LiAlH_4$. Вместе с тем они легко гидролизуются в мягких условиях — в водной уксусной кислоте или в 0,1 М соляной кислоте.

## 4. Обращение полярности

Обращением полярности называют изменение знака электрического заряда (частичного или целого) на атоме.

**Замечания**

1. Мы ограничимся рассмотрением системы углеродных атомов.
2. Преобразование нуклеофила в электрофил (или наоборот), т. е. донорного синтона в акцепторный (или наоборот), является обращением полярности.
3. Граничный случай представляет собой переход карбокатион ⇄ карбанион.
4. Термин «обращение полярности» употребляется в том случае, когда речь идет о простом часто применяемом методе.

**Цель.** Обращение полярности позволяет избавиться от свойств, присущих данному атому, чтобы воспользоваться другими его свойствами, недоступными в обычном состоянии. Например, атом углерода карбонильной группы, являющийся электрофилом, превращают в нуклеофил.

## 5. Э. Дж. Кори

Элиас Дж. Кори родился в Метьюэне (штат Массачусетс) в 1928 г. С детских лет выделялся своей одаренностью. Со школьной скамьи он был влюблен в математику, однако решил стать инженером-электронщиком, так как в 1944 г. найти работу математика-теоретика было практически невозможно. Во время учебы в Массачусетском технологическом институте он открыл для себя химию и предпочел эту науку математике. Кори поступил в МТИ в 1946 г., в 1948 г. получил степень бакалавра, а в 1951 г., всего через пять лет после начала своей учебы в институте, — докторскую степень. Затем он работал ассистентом в Университете шт. Иллинойс в Урбане. Кори быстро продвигался по службе, и в 28 лет ему предложили место профессора, а в 1959 г. кафедру в Гарвардском университете, которую он уже никогда не покидал.

Кори работает в области органического синтеза (более шестисот публикаций). Помимо разработки методов получения ряда продуктов (например, лонгифолена), которые стали классическими, Кори внес значительный вклад в развитие методологии органического синтеза. Им были введены синтонный подход и ретросинтетический анализ получения оптически чистых веществ. Он изобрел

множество новых реактивов, ему мы обязаны дитиановым методом обращения полярности альдегидов.

Работы Кори в области лейкотриенов и простагландинов за двадцать лет полностью изменили наше представление о воспалительных процессах, иммунологии и других областях биомедицины на молекулярном уровне. Э. Дж. Кори был удостоен множества научных наград, наиболее почетной из которых была премия Вольфа по химии, которую он получил вместе с Альбертом Эшенмозером в 1986 г. в Цюрихе.

### 6. Инверсия полярности по методу Лепуорта — Шторка

В 1903 г. Артур Лепуорт (1872—1941) предложил механизм реакции бензойной конденсации, катализируемой цианид-ионами. Ключевым моментом реакции является перенос протона от атома углерода к кислороду альдегидной группы. При этом происходит обращение полярности, так как атом углерода, первоначально являвшийся электрофильным, становится карбанионом, т. е. нуклеофильным центром (донором). Отметим, что переход отрицательного заряда от кислорода к углероду происходит в присутствии цианид-иона, координирующегося по углеродному атому.

В 1970 г. Жильберт Шторк (родился в 1912 г.; окончил Колумбийский университет) несколько модифицировал реакцию обраще-

ния полярности, механизм которой был постулирован Лепуортом, превратив ее в общий метод алкилирования, позволяющий превращать альдегиды $R^1CHO$ в кетоны $R^1R^2CO$. Циангидрин, образующийся на первой стадии реакции, защищают при помощи эфиров енолов, например винилэтилового эфира. В этом случае сильное основание может отщепить только кислотный протон при углеродном атоме. Полученный таким образом карбанион стабилизируется

как цианидным заместителем, так и противоионом — катионом лития и затем реагирует с алкилирующим агентом $R^2X$. При этом образуется новая связь $C-R^2$, а уходящей группой является $X^{(-)}$ (в виде соли лития). Остается лишь отщепить защитную группу в кислой среде и избавиться от цианогруппы в основной среде ($S_N2$-реакция); в результате мы получим гидрат целевого кетона $R^1R^2C{=}O$.

## 7. Дитиановый метод Кори—Зеебаха

Этот метод применим к альдегидам формулы $R^1CHO$. На первой стадии происходит взаимодействие с $HS(CH_2)_3SH$ с образованием дитиана — циклического эквивалента бистиоацеталя, а на второй стадии — металлирование дитианов-1,3 при помощи сильного основания типа *н*-бутиллития, которое отрывает протон. Полученное таким образом сопряженное основание дважды стабилизировано за счет индукционного (оба атома серы являются акцепторами) и мезомерного эффектов.

В результате электрофильный атом с альдегидной группы превращается в нуклеофильный центр, а следовательно, его донорные свойства могут быть использованы для проведения реакции алкилирования или ацилирования по данному углеродному атому. После того как дитиановая группа становится не нужна, карбонильную группу можно регенерировать реакцией гидролиза, катализируемой, например, солями двухвалентной ртути.

1)

2) $Hg^{2+}$

**Литература.** *Seebach D.*, Synthesis, 1969, p. 17.
*Seebach D., Kolb M., Gröbel B. T.* Chem. Ber., 1973, Bd. 106, S. 2277.

## Глава 6

# АКТИВАЦИЯ

Активация молекул является общей проблемой не только для лабораторного, но и для промышленного органического синтеза. Примерами могут служить активация атмосферного азота и прямая функционализация насыщенных углеводородов, являющиеся важнейшими промышленными процессами.

Существуют три способа решения этой проблемы: дестабилизация исходного состояния, стабилизация конечных продуктов, стабилизация переходного состояния. Рассмотрим их последовательно.

### 1. Терминология

Следует различать понятия термодинамического и кинетического контроля. Когда речь идет о стабильности, нужно употреблять термины, относящиеся к термодинамическому контролю, однако часто, к сожалению, в этих случаях используются кинетические термины. Итак, введем и напомним ряд терминов, употребляемых в том случае, когда реакция протекает в условиях кинетического контроля.

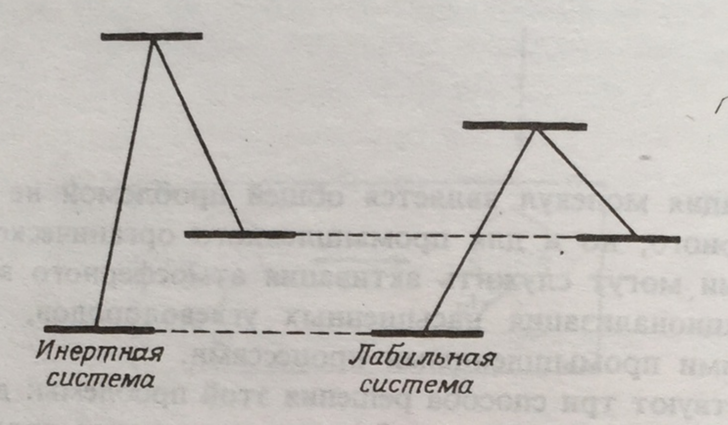
Из двух присущих системе энергетических состояний низшее по энергии называют наиболее **стабильным**. Напротив, состояние, обладающее более высокой энергией, называют **нестабильным** относительно некоторого другого состояния.

*Нестабильное состояние*

*Стабильное состояние*

В большинстве случаев определяющей является скорость перехода стабильное состояние ⇄ нестабильное состояние. Если следует преодолеть большой энергетический барьер (речь всегда идет об от-

носительных величинах), система является **инертной**. Если же энергетический барьер мал, система **лабильна**. Мы предпочитаем эти термины терминам «кинетическая стабильность» и «кинетическая нестабильность».




Итак, существуют четыре возможных варианта: система стабильна и инертна, стабильна и лабильна, нестабильна и инертна, нестабильна и лабильна.

## 2. Стабилизация конечного состояния

В этом разделе мы обсудим силиловые эфиры енолов, уже встречавшиеся в предыдущей главе. Их образование происходит за счет высокой энергии связи кремний—кислород:

| Соединение | $\Delta H^\circ$, ккал/моль |
|---|---|
| $(CH_3)_3Si-H$ | 90 |
| $(CH_3)_3Si-CH_3$ | 89 |
| $(CH_3)_3Si-OCH_3$ | 127 |

Эта связь очень прочна, так как атом кремния электроположителен, а атом кислорода электроотрицателен; кроме того, легко поляризующийся атом кремния стабилизирует несвязывающие электронные пары атома кислорода.

$$\geq Si-\ddot{O}: \longleftrightarrow \geq \overset{+}{Si} \quad :\overset{-}{\ddot{O}}:$$

Приведем пример реакции, открытой Дэвидом А. Эвансом (Гарвард), в которой движущей силой также является высокая прочность связи кислород—кремний. Понижая энергию конечного со-

стояния, мы делаем реакцию более экзотермической. Бензофенон, изначально стабилизированный за счет сопряжения, не взаимодействует с нуклеофильным цианид-ионом $CN^-$. Однако в том случае, когда происходит образование связи кислород—кремний, удается осуществить присоединение цианид-иона.

Литература. *Walsh R.* Accounts Chem. Res., 1981. v. 14, p. 246.
*Evans D. A., Truesdale L. K., Carroll G. L.* J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1973, p. 55.

### 3. Дестабилизация начального состояния

Снижение энергии активации достигается за счет повышения энергии начального состояния; если в первом приближении энергия переходного состояния не изменилась, происходит увеличение скорости реакции.

Этот подход часто применяется в виде раскрытия малых напряженных циклов. Уменьшение напряжения цикла является начальной стадией процесса, неким «детонатором», заставляющим протекать реакцию. Примером такого процесса может служить закрепление фермента Е на полиакриловой смоле, активированной присутствием привитых цепочек с малыми циклами — эпоксидами — по концам. Закрепленный таким образом фермент остается активным. В ходе переработки свиной печени он сохраняет 68% активности растворенного фермента и может храниться несколько месяцев в холодильнике при температуре 7 °C.

Кроме того, этот закрепленный фермент применяется для проведения специфического гидролиза одной из двух ацетатных групп.

$$\text{цис-1,4-бис(ацетокси)циклопент-2-ен (2 группы } OCCH_3\text{)} \longrightarrow \text{R-OH / S-OCCH (продукт моногидролиза)}$$

Реакцию проводят в водном растворе при 32 °C в течение 14 ч, используя 0,1 М фосфатный буфер с pH 7; выход реакции составляет 68%, оптическая чистота полученного спирта R выше 98%.

**Литература.** *Laumen K., Reimerdes E. H., Schneider M.* Tetrahedron Lett., 1985, v. 26, pp. 407—410.

### 4. Стабилизация переходного состояния

Еще один метод уменьшения энергетического барьера состоит в снижении энергии переходного состояния. В качестве примера приведем так называемую анионную перегруппировку по Коупу. Перегруппировка по Коупу представляет собой сигматропную [3,3]-

$$\text{альдегид} \rightleftarrows [\text{OH}] \longleftarrow \text{OH}$$

перегруппировку циклогексадиенов-1,5, содержащих гидроксильный заместитель в положении 3. Анионная перегруппировка по Коупу по смыслу представляет собой тот же процесс, что и перегруппировка, происходящая в соответствии с правилами Вудворда — Хофмана, с той только разницей, что речь идет об алкоголятах, а не о спиртах. Однако это приводит к огромному ускорению реакции — в $10^{10}$—$10^{17}$ раз. Наиболее высокие скорости зафиксированы в присутствии соединений, образующих комплексы с катионом $M^+$, типа краунэфиров, когда перегруппировка идет через анион.

Приведем простейшее объяснение этого факта. Шестиэлектронное переходное состояние при [3,3]-сигматропной перегруппировке подчиняется правилу Дьюара — Циммермана и является псевдоароматическим. Так же, как отрицательно заряженный кислородный атом феноксид (основание, соответствующее фенолу) стабилизируется за счет сопряжения с бензольным циклом, атом кислорода в анионной перегруппировке по Коупу стабилизируется за счет сопряжения с псевдоциклом в переходном состоянии, энергия которого достаточно низка.

**Литература.** *Evans D. A., Golob A. M.* J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 4765.

Так как бензильная система $Ph—CH_2^*$ [звездочка обозначает (+) или (−)] стабилизирует анион, катион и радикал, можно предположить, что в карбокатионной перегруппировке по Коупу бензильный катион также играет стабилизирующую роль и ускоряет реакцию, что мы и видим на самом деле.

Литература. *Breslow R., Hoffman J. H., Jr.* J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, pp. 2111—2121.

В рамках этой главы мы не будем более подробно рассматривать инертно-лабильное превращение, обеспечиваемое за счет понижения энергии переходного состояния благодаря участию вспомогательной молекулы — некоторого посредника, т. е. катализатора. Однако отметим, что в настоящее время катализ органических реакций является одной из наиболее интенсивно исследуемых областей химии.

«Большинство, я полагаю более двух третей медицинских препаратов, содержит некую квинтэссенцию или обладает некоторыми загадочными свойствами, о которых мы знаем лишь то, как их применять. Но тогда квинтэссенция представляет собой не что иное, как некоторое свойство, разумно объяснить которое мы не в состоянии».

*Мишель Монтень.* «Опыты», II, XXXVii.

# Глава 7

# ПОСТРОЕНИЕ ЦИКЛОВ

В молекулы, содержащие циклы, можно вводить заместители, располагая их строго определенным образом относительно друг друга. Это весьма важно для того, чтобы соединение было биологически активным. Так, например, многочисленные соединения, относящиеся к классам стероидов, терпенов и алкалоидов, имеют полициклическое строение.

Существуют десятки самых различных способов циклизации, однако наиболее часто употребляемые можно пересчитать по пальцам одной руки. Это прежде всего реакция Дильса — Альдера, являющаяся прекрасным методом получения шестичленных циклов. Второй метод — согласованное циклоприсоединение, являющееся [2 + 2]-фотохимическим процессом, приводящим к образованию циклобутанов. Третий метод представляет собой присоединение карбенов по двойной связи и приводит к образованию циклопропанов.

## 1. Реакция Дильса — Альдера

| Диен | Диенофил | Требования к электронному соответствию |
|---|---|---|
| Электроноизбыточный (ВЗМО) | Электронодефицитный (НВМО) | «Нормальные» |
| Электронодефицитный (НВМО) | Электроноизбыточный (ВЗМО) | «Обращенные» |

## 2. Региоселективность

### Реакция Дильса — Альдера в условиях нормального электронного соответствия

Рассмотрим предельный случай, когда пентадиенильный анион (электроноизбыточный диен) реагирует с аллильным катионом (электронодефицитный диенофил). Воспользуемся молекулярными

орбитальными коэффициентами Хюккеля, предполагая, что каждый из участников реакции находится в изолированном состоянии.

(−) 0 0,576 — ВЗМО
(−) 0,500 0,500 — НВМО
(+) 0,707 0,500 — ВЗМО
(+) 0 0,707 — НВМО

Основное взаимодействие имеет место между ВЗМО диена и НВМО диенофила. Углерод-углеродные связи образуются между центрами, имеющими наибольшие молекулярные орбитальные коэффициенты, а потому следует ожидать «*орто*»-региоселективности, которая и наблюдается в реакциях Дильса — Альдера в условиях нормального электронного соответствия.

(−) 0 0 (+)
0,576 0,707

Например, бициклический продукт циклоприсоединения содержит донорный (—OMe) и акцепторный (—CN, и в меньшей степени —Cl) заместители при сопряженных атомах углерода.

OMe, Me + Cl, CN — $CHCl_3-C_6H_6$, 9ч, 80°C → OMe, CN, Cl, Me

## 3. Реакция Дильса — Альдера в условиях обращенного электронного соответствия

Рассмотрим другой предельный случай, позволяющий сделать некоторые обобщения: пусть пентадиенильный катион (электронодефицитный диен) реагирует с аллильным анионом (электроноиз-

быточный диенофил). Приведем значение молекулярных орбитальных коэффициентов (коэффициентов Хюккеля):

Основное взаимодействие имеет место между НВМО диена и ВЗМО диенофила, что позволяет ожидать «*орто*»-региоселективности и действительно наблюдается на практике.

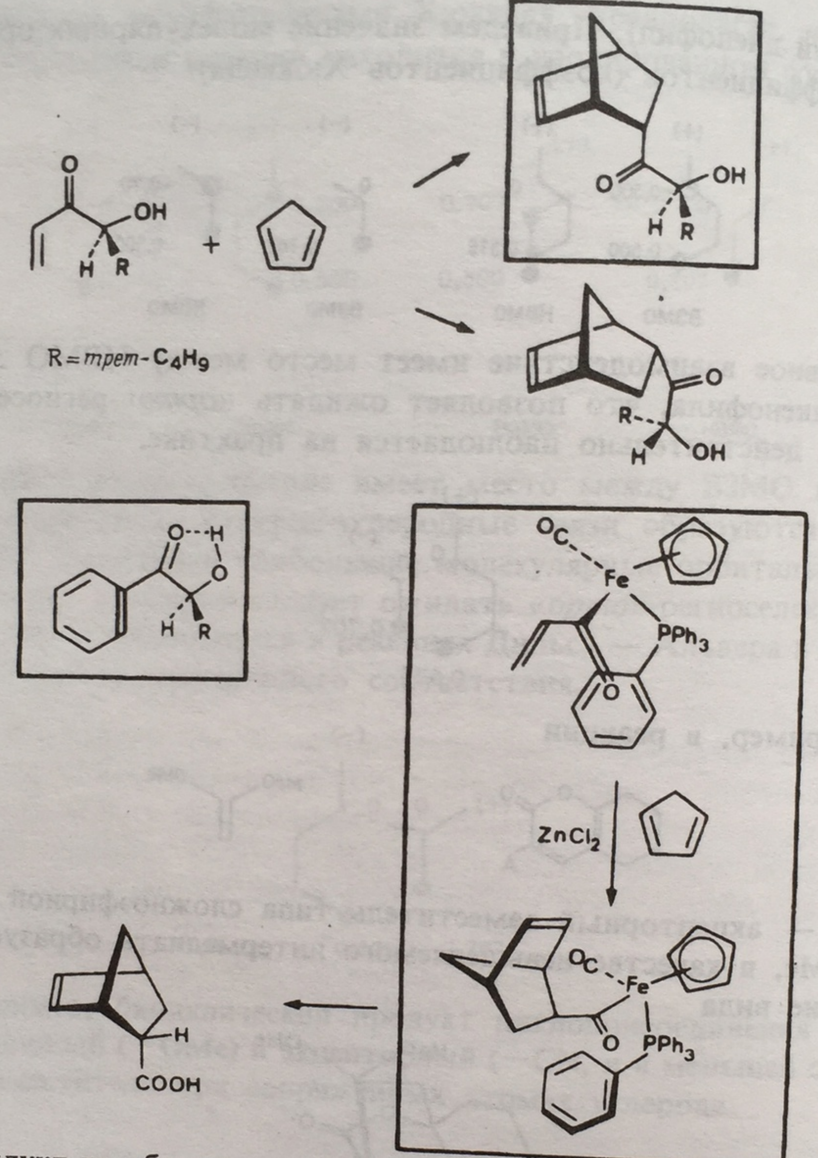
Например, в реакции

где А — акцепторный заместитель типа сложноэфирной группы $-CO_2Me$, в качестве невыделяемого интермедиата образуется соединение вида

## 4. Стереоселективность в реакциях Дильса — Альдера

Реакция Дильса — Альдера дает возможность получать циклогексен, что открывает путь для синтеза самых различных шестичленных циклов, а также позволяет создавать до четырех хиральных центров в одну стадию.

Первый из приводимых ниже примеров представляет собой реакцию хирального диенофила и циклопентадиена. Образующийся аддукт является смесью двух *эндо*-циклоаддуктов (*экзо*-




циклоаддукт не образуется), причем энантиомера (заключен на схе-
ме реакции в рамку) образуется примерно в 100 раз больше, чем
второго *эндо*-циклоаддукта. Это обусловлено тем, что данная кон-
формация енона стабилизируется водородной связью. Таким обра-
зом, стороны диенофила, являющиеся диастереотопными относи-
тельно друг друга, весьма различны: внешняя сторона экранирова-
на пространственно-разветвленной *трет*-бутильной группой, тогда
как внутренняя сторона гораздо более доступна. Именно такое пе-
реходное состояние соответствует наблюдаемой на опыте энантио-
селективности.

Вторым важным с теоретической точки зрения примером явля-
ется использование дополнительного удаляемого хирального

центра — окисление церием(IV) позволяет удалять металлоорганическую группу после того, как проведено циклоприсоединение. Кислота 2S-конфигурации образуется с энантиомерным выходом, превышающим 95%.

Литература. *Choy W., Reed III L. A., Masamune S.* J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 1139
*Davies S. G., Walker J. C.* J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1986, pp. 609—610.

«Химики — это достаточно изолированное и весьма немногочисленное сообщество со своим языком, законами и тайнами. Эти люди живут как бы в особом мире, не заботясь о больших прибылях и промышленном применении своих знаний.

Физики рассматривают массы, силы и т. п. Химики же изучают вещества в их взаимосвязях. И если физические свойства можно точно измерить, то химические теории лишь приблизительны и охватывают в основном качественные представления о природе и химических свойствах вещества, предлагают различные принципы и концепции, которые заложены в самой природе или сформулированы при творческом озарении талантливого ученого.

Химик всегда стремится разделить смесь на составляющие и идентифицировать их.

Для физика цвет окрашенных тел характеризует свойства поверхности пропускать или отражать те или иные лучи. Для химика же, например, зеленая окраска растений свидетельствует о присутствии в них определенного вещества, которое можно из них выделить в лаборатории; или голубые глины обязаны своим цветом наличию в них определенных металлов, которые химик может выделить из них; или яшма, окраска которой кажется просто неотделимой от нее, а нет же и тут химик может выделить "виновное" вещество по методу Бехера.

Однако хотелось бы отметить, на проблему цвета физики и химики лишь смотрят по-разному, теории их при этом не противоречат друг другу».

*Венель*, статья «Химия» из «Энциклопедии Дидро и Д'Аламбера».

## 5. Напряжение в циклах

| *n* | Название | Напряжение, ккал/моль |
|---|---|---|
| 3 | Циклопропан | 27,5 |
| 4 | Циклобутан | 26,5 |
| 5 | Циклопентан | 6,2 |
| 6 | Циклогексан | 0,0 |
| 7 | Циклогептан | 6,3 |
| 8 | Циклооктан | 9,7 |
| 3 | Циклопропен | 55,2 |
| 4 | Циклобутен | 28,4 |
| 5 | Циклопентен | 4,1 |
| 6 | Циклогексен (*цис*-двойная связь) | 0,3 |
| 7 | Циклогептен (*цис*-двойная связь) | 3,6 |
| 8 | Циклооктен | 4,2 |

8 Зак. 176

Проанализировав эту таблицу, можно сделать такое обобщение: средние циклы ($C_5-C_8$) получить проще, чем малые ($C_3$ и $C_4$), в которых напряжение достаточно велико. Понятна и нестабильность циклопропена: тригональный углеродный атом должен обладать валентным углом порядка 120°, а в циклопропене он составляет порядка 60°. Такая деформация увеличивает напряжение в цикле на 13 ккал/моль, если в циклопропан введен один тригональный атом, и на 28 ккал/моль, если их два.

## 6. Построение циклобутанов (метод 1)

### Термическая $(2\pi + 2\pi)$-димеризация

На первый взгляд может показаться, что образованию циклобутана путем димеризации двух молекул этилена препятствует напряжение в образующемся цикле. Однако термодинамический баланс этой реакции таков:

$$2H_2C{=}CH_2 \rightarrow \begin{array}{c} H_2C{-}CH_2 \\ | \quad\quad | \\ H_2C{-}CH_2 \end{array}$$

$\Delta H^\circ = -18{,}2$ ккал/моль (25 °C) $\Delta G^\circ = -5{,}8$ ккал/моль

$\Delta S^\circ = -41{,}5$ ккал/(моль·К) $K = 1{,}8 \cdot 10^4$

Так, при комнатной температуре реакция димеризации этилена весьма экзотермична. Причина экзотермичности этой реакции состоит в том, что энергия связи С—С составляет приблизительно 84 ккал/моль, тогда как энергия $\pi$-связи всего лишь 64 ккал/моль.

Однако на практике термическая димеризация этилена не подходит для получения циклобутана. Так как энергия активации велика (процесс запрещен правилами Вудворда — Хофмана), температура, при которой протекает эта реакция, должна быть весьма высокой. Значительная отрицательная энтропия процесса приводит к положительной величине $\Delta G^\circ$ и неприемлемой величине константы равновесия реакции. Если удается добиться того, чтобы величина энтропийного фактора была менее отрицательной, как, например, при внутримолекулярной реакции, то термическая димеризация становится осуществимой.

Δ, 400 °C

## 7. Построение циклобутанов (метод 2)

Классическим методом получения циклобутанов является фотохимическое $(2\pi + 2\pi)$-циклоприсоединение. Однако алкены могут присоединяться двумя способами — «голова к голове» и «голова к хвосту». В связи с этим возникает проблема региоселективности. Примером описываемого метода получения циклобутанов может служить синтез кориолина (противоопухолевого препарата). Внутримолекулярное [2 + 2]-циклоприсоединение содержащего два диеновых фрагмента соединения протекает в присутствии другого соединения, являющегося сенсибилизатором. Затем бициклический аддукт претерпевает сигматропную [3,3]-перегруппировку типа перегруппировки Коупа, и в итоге образуется циклооктадиен.

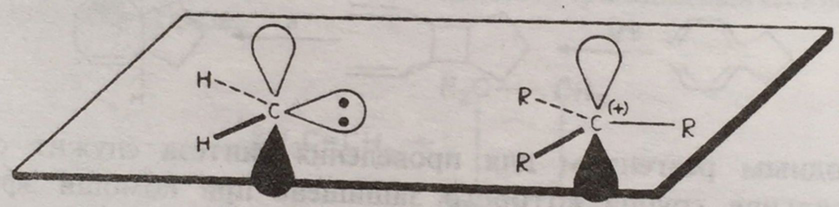
Исходным реагентом для проведения синтеза служит спирт, гидроксильная группа которого защищена при помощи эфирной группы МОМ ($CH_2OCH_3$). Циклооктадиен, образующийся в результате циклизации и последующей сигматропной перегруппировки, подвергают затем гидроборированию (9-боробицикло[3,3,1]нонаном(ББН)], а полученный спирт окисляют в кетон комплексом оксида хрома с пиридином ($CrO_3py_2$). Регеоселективность реакции гидроборирования циклооктадиена достигается за счет разницы в

стабильности двойных связей — четырех- и двузамещенной. В присутствии $BF_3$ (кислоты Льюиса) происходит трансаннулярная циклизация — карбокатион присоединяется по двойной связи, при которой находятся четыре заместителя. Последующие функциональные перегруппировки позволяют получить рацемический кориолин.

**Литература.** *Wender P. A., Correia C. R. D.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, p. 2523.

## 8. Синтез циклопропанов. Присоединение карбенов к алкенам

Карбены, являющиеся нейтральными углеродными соединениями, очень реакционноспособны благодаря тому, что имеют лишь шесть валентных электронов. Таким образом, карбены общей формулы $R^1R^2C$ обладают электрофильными свойствами.




Прототипом карбенов может служить метилен $H_2C$. В синглетном состоянии (все электроны спарены) углеродный атом в метилене находится в тригональной конфигурации, а две связи C—H образуются за счет $sp^2$-гибридизованных орбиталей. Несвязывающая электронная пара находится на третьей $sp^2$-орбитали, так как она ниже по энергии, чем $2p_z$-орбиталь, иными словами, $2p_z$-орбиталь остается свободной. Таким образом, очевидна аналогия с карбокатионом.

Согласно одному из методов получения метилена $:CH_2$, проводят разложение диазометана $H_2CN_2$, в результате которого выделяется молекулярный азот.

Другим методом получения карбенов может служить $\alpha$-элиминирование молекулы галогеноводорода из соединения типа хлороформа в присутствии основания. При этом соответствующее хлороформу основание — карбанион $Cl_3C:^{(-)}$ — разлагается на хлорид-ион $Cl^{(-)}$ и дихлоркарбен $:CCl_2$. Иными словами, от хлороформа отщепляется молекула HCl.

Реакция присоединения карбенов по двойной связи приводит к образованию циклопропанов; этот процесс протекает стереоспецифично. Исходя из пентена-2 *цис*-конфигурации, можно получить только *цис*-циклопропан.

$\xrightarrow[\text{трет-BuOK}]{CHCl_3}$

Реакция диазометана с указанным ниже енамином, обладающим электроноизбыточной двойной связью, в эфире приводит к образованию соответствующего циклопропана. Выход реакции составляет 70%.

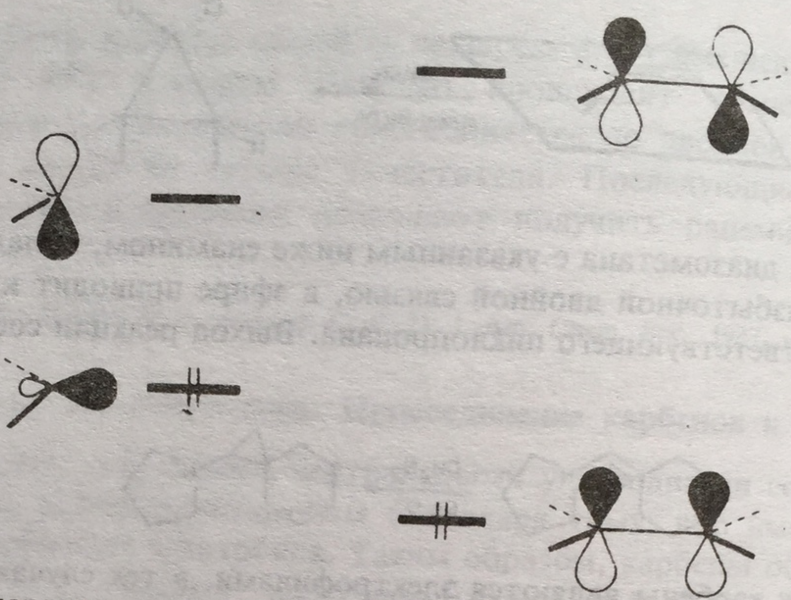
$\xrightarrow[Et_2O]{CH_2N_2}$

Так как карбены являются электрофилами, в тех случаях, когда есть выбор между присоединением по обычной двойной связи или по электроноизбыточной двойной связи, протекает второй из указанных процессов. В данной реакции источником карбена служит дигалогенид метилена $H_2CXY$; процесс идет в присутствии пары металлов (цинк—серебро), выход составляет 75%. Достаточно часто используют дииодид метилена $CH_2I_2$ в присутствии пары цикл—медь (реакция Симмонса — Смита): выход составляет 90%.

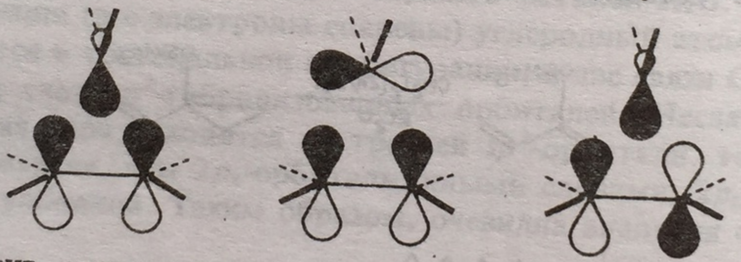
OSiMe$_3$ $\xrightarrow[Et_2O]{CH_2I_2\,[Zn/Ag]}$ OSiMe$_3$

COOMe $\xrightarrow[Et_2O]{CH_2I_2\,[Zn/Cu]}$ COOH

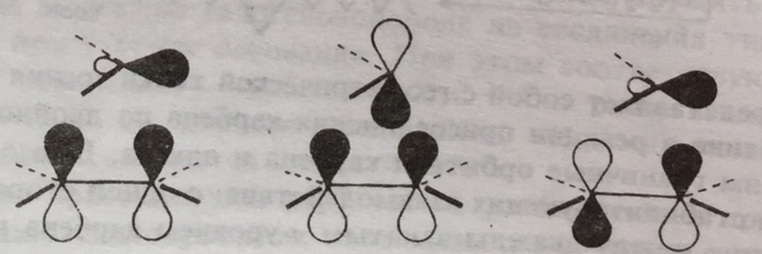
Что представляет собой с геометрической точки зрения переходное состояние в реакции присоединения карбена по двойной связи? Сопоставим граничные орбитали карбена и алкена. Возможны два основных стабилизирующих взаимодействия: с одной стороны, взаимодействие между дважды занятым $\sigma$-уровнем карбена и вакантным $\pi^*$-уровнем этилена, а с другой — взаимодействие между вакантным $\pi$-уровнем карбена и дважды занятым $\pi$-уровнем этилена.



Рассмотрим сначала атаку, при которой происходит минимальное смещение ядер, когда геометрия переходного состояния является прообразом геометрии конечного продукта. Атака происходит таким образом, что плоскость карбена перпендикулярна плоскости двойной связи. Взаимодействие $\sigma$-($CH_2$) + $\pi^*$-($H_2C{=}CH_2$) практически отсутствует, так как нет перекрывания. Таким образом, связь между метиленовой группой и алкеном не образуется.



Напротив, если метиленовая группа $CH_2$ находится в плоскости, параллельной плоскости алкена, возникновение связи возможно через образование несимметричного переходного состояния, в результате чего получается симметричный продукт.



Литература. *Hoffmann R.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 1475.

# Глава 8

# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

Реакции замещения типа $S_N1$ приводят к образованию рацемической смеси вследствие того, что интермедиатом в этой реакции является карбокатион, поэтому такие реакции никогда не используются в органическом синтезе. Обычно прибегают либо к бимолекулярной $S_N2$-реакции замещения, которая, как правило, проходит с обращением конфигурации, либо, напротив, к реакциям, в которых субстрат находится в форме карбаниона и является нуклеофилом, а атакующий реагент в качестве уходящей группы содержит иодид-ион.

## 1. $S_N2$-Реакции замещения

Рассмотрим $S_N2$-реакции замещения. При записи подобных реакций нуклеофил принято обозначать через Nu, а уходящую группу (нуклеофуг) — через Y.

Для галогенов легкость отщепления уходящей группы в апротонном растворителе изменяется следующим образом: I > Br > Cl > F (этот порядок в протонной среде стал бы обратным, но такие среды для $S_N2$-реакции не применяются). Чем длиннее связь C—Y и чем легче ее разорвать, тем лучше уходящая группа. Таким образом, в качестве уходящей группы чаще всего используют Br или I.

$$^{(-)}Nu\colon \; C—Y \longrightarrow Nu—C \; + \; Y^{(-)}$$

Такие группы, как OH, OR, $NH_2$, удаляются с трудом, так как
связь углерод—кислород или углерод—азот достаточно прочная.
Чтобы улучшить их свойства как нуклеофугов, можно прибегнуть
лишь к стабилизации отрицательного заряда, создаваемого на $Y^-$.
Прекрасно удаляются эфирные группы, полученные из спиртов и
серной кислоты, так как $Y^-$ является сопряженным с сильной кис-
лотой основанием. Чаще всего используют тозилатную (—OTs) или
мезитилатную (—OMs) группу.

$-OTs$ $-OMs$

Изменение конфигурации углеродного центра, при котором происходит замещение, называют вальденовским обращением. Пентакоординационное переходное состояние представляет собой тригональную бипирамиду с Nu и уходящей группой Y в вершинах.

$$HO^{(-)} + \text{C—Br} \longrightarrow \text{HO—C} + Br^{(-)}$$

$$\left[ \overset{\delta^-}{HO}\text{-----C-----}\overset{\delta^-}{Br} \right]^{\ddagger}$$

Нуклеофилом может быть гидроксид-ион (тогда продуктами реакции будут спирты), алкоголят-ион (в этом случае образуются простые эфиры), сульфид-ион (в результате реакции получаются тиоэфиры), карбоксилат-ион (сложные эфиры); ацетилениды в качестве нуклеофилов приводят к образованию соединения, содержащего неконцевую тройную связь, а цианид-ионы — к нитрилам. Кроме анионных нуклеофилов, можно использовать нейтральные нуклеофилы типа аммиака, приводящего к образованию первичных аминов, или третичного амина, приводящего к образованию соответствующих аммониевых солей.

| RY + :Nu | = Продукт реакции |
|---|---|
| $HO^{(-)}$ | $R-OH$ |
| $R'O^{(-)}$ | $R-OR'$ |
| $R'S^{(-)}$ | $R-SR'$ |
| $R'CO_2^{(-)}$ | $R-O-C(=O)-R'$ |
| $R'C\equiv C:^{(-)}$ | $R-C\equiv C-R'$ |
| $:N\equiv C:^{(-)}$ | $R-C\equiv N:$ |
| $H_3N:$ | $R-\ddot{N}H_2$ |
| $R'_3N:$ | $R'_3RN^{(+)}\ Y^{(-)}$ |

В качестве нуклеофила Nu используют и основание, способное отщепить протон от атома углерода, соседнего с углеродом, при котором находится уходящая группа, однако в этом случае в качестве побочного процесса может протекать E2-реакция элиминирования.

В $S_N2$-реакциях наблюдается следующая последовательность снижения реакционноспособности: первичный > вторичный > третичный углеродный атом. Эту последовательность можно объяснить пространственными факторами, т. е. тем, насколько углеродный атом доступен для атаки реагента. Что же касается E2-реакций элиминирования, то для них характерна обратная последовательность. Иными словами, соотношение количеств продуктов $S_N2$-реакций замещения и E2-реакций элиминирования является наиболее высоким для первичного углеродного атома. Так, например, в реакции с этилат-ионом $C_2H_5O^{(-)}$ в этаноле при 55 °C получен следующий результат:

| | $CH_3-Br$ | $CH_3-CH_2-Br$ | $(CH_3)_2CH-Br$ | $(CH_3)_3C-Br$ |
|---|---|---|---|---|
| $k_{отн}$ | 145 | 1 | $8\cdot10^{-3}$ | $5\cdot10^{-4}$ |

$CH_3-CH_2-Br \rightarrow CH_3-CH_2-OEt$ (90%) + $CH_2=CH_2$ (10%)

$(CH_3)_2CH-Br \rightarrow (CH_3)_2CH-OEt$ (21%) + $(H_3C)(H)C=CH_2$ (79%)

$(CH_3)_3C-Br \rightarrow (H_3C)_2C=CH_2$ (100%)

## 2. Соотношение структура — реакционноспособность

Выше было приведено соотношение реакционноспособностей для первичных, вторичных и третичных галогенидов в $S_N2$-реакциях замещения. В данном разделе представлены более полные данные для алкилгалогенидов.

Ниже в форме таблицы приведена относительная нуклеофильность ряда реагентов. Речь идет о некоторой относительной «стандартной величине», характеризующей реакционноспособность, которую можно было бы ожидать в реакциях типа $S_N2$. Рассматривая данную последовательность относительно одного атома (кислорода), можно утверждать, что нуклеофильность напрямую связана с основностью: этилат > феноксид > ацетат > нитрат. С

другой стороны, большие атомы легче поляризуются и потому более нуклеофильны, что видно при сравнении серо- и кислородсодержащих нуклеофилов.

В таблице также представлена способность быть уходящей группой (нуклеофугом). Наиболее слабые сопряженные основания (соответствующие наиболее сильным кислотам Бренстеда) являются наилучшими уходящими группами. В таблице приведены относительные константы $pK_a$ (в скобках) соответствующих кислот. Исключение в этом ряду составляет лишь тозилатная группа, являющаяся прекрасным нуклеофугом.

| | | |
|---|---|---|
| $H_3C-X$ | $3\cdot10^6$ | |
| $H_3C-CH_2-X$ | $10^5$ | |
| $H_3C-CH_2-CH_2-X$ | $4\cdot10^4$ | |
| $(H_3C)_2CH-X$ | $2{,}5\cdot10^3$ | $R-Y$ |
| $(H_3C)_3C-CH_2-X$ | 1 | |
| $(H_3C)_3C-X$ | 0 | |
| $PhS^{(-)}$ | $4{,}7\cdot10^5$ | |
| $I^{(-)}$ | $3{,}7\cdot10^3$ | |
| $EtO^{(-)}$ | $10^3$ | |
| $Br^{(-)}$ | $5\cdot10^2$ | $Nu^{(-)}$ |
| $PhO^{(-)}$ | $4\cdot10^2$ | |
| $Cl^{(-)}$ | 80 | |
| $AcO^{(-)}$ | 20 | |
| $NO_3^{(-)}$ | 1 | |
| $TsO^{(-)}$ | $6\cdot10^4$ (−6,5) | |
| $I^{(-)}$ | $3\cdot10^4$ (−9,5) | |
| $Br^{(-)}$ | $10^4$ (−9) | |
| $Cl^{(-)}$ | $2\cdot10^2$ (−7) | $Y^{(-)}$ |
| $F^{(-)}$ | 1 (3,2) | |
| $HO^{(-)}$ | 0 (15,7) | |
| $EtO^{(-)}$ | 0 (16) | |
| $H_2N^{(-)}$ | 0 (35) | |

$$:Nu^{(-)} + R-Y \rightarrow Nu-R + Y^{(-)}$$

**Литература.** *Breslow R.* Organic Reaction Mechanisms, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, pp. 75—80.
*McMurry J.*, Organic Chemistry, Brooks-Cole, Monterey, 1984, pp. 298—302.

### 3. Участие соседней группы в $S_N2$-реакциях

В том случае, когда при соседнем углеродном атоме находится нуклеофильный атом, константа скорости $S_N2$-реакций возрастает.

Так, например, реакция этилата натрия в качестве нуклеофила с этиленхлоргидрином протекает в 5000 раз быстрее, чем с этилхлоридом. Гидролиз $\beta$-хлорсульфата (в водном диоксане) также идет в 10 000 раз быстрее, чем гидролиз его эфирного аналога.

$k_{отн}$ 1 5 000

$k_{отн}$ 1 10 000

Участие гетероатома, находящегося в той же молекуле, позволяет понизить энтропию активации (потеря энтропии внутреннего вращения меньше, чем потеря энтропии переходного состояния). Таким образом, $S_N2$-реакции протекают в две стадии: первая стадия — ионизация с участием гетероатома, а затем — раскрытие циклического ониевого интермедиата.

С точки зрения стереохимии мы наблюдаем сохранение конфигурации, так как реакция протекает в две стадии, каждая из которых сопровождается обращением конфигурации.

$H_2O$

AcOH

50% 50%

## 4. Электрофильный катализ $S_N2$-реакций замещения

Реакция прямого замещения хлорид-ионом гидроксильной группы не идет даже в апротонном полярном растворителе, повышающем нуклеофильность хлорид-иона. Связь углерод-кислород весьма прочна, поэтому гидроксильная группа трудно удаляется. Если же предварительно провести протонирование гидроксильной группы, то отщепляться будет уже нейтральная молекула воды и реакция в этом случае протекает легко. Таким образом, при взаимодействии спирта с соляной кислотой образуется соответствующий хлорид.

Так поступают в тех случаях, когда из спирта необходимо получить соответствующий галогенид: ROH $\rightarrow$ RX, где X = Br, Cl. При этом используют такие реагенты, как $PBr_3$ или $SOCl_2$. Первая стадия этих реакций представляет собой превращение спиртовой группы в легко уходящую группу.

Катализ нуклеофильного замещения такими кислотами Льюиса, как $Ag^{+}$ или $Cu^{2+}$, можно объяснить стабилизацией конечного состояния за счет образования весьма прочных связей между $X^{(-)}$ и катионом металла.

### 5. Региоселективность в реакциях алкилирования

В результате реакций циклизации, осуществляемых путем алкилирования дигалогенидами, чаще всего образуются пятичленные циклы. Именно этим объясняется образование в приводимом здесь примере спиробицикла, а не семичленного цикла. Для проведения реакции используют *трет*-бутилат калия в *трет*-бутаноле, бензол в качестве растворителя, нагревание в течение 5 ч; выход — 70%.

Что касается второго примера, то условия проведения реакции остаются приблизительно теми же. В этой реакции происходит преимущественное образование пятичленного цикла, а не семичленного (энтропия активации меньше, поскольку в переходном состоянии сохраняется больше возможностей для свободного вращения). Выход составляет 54%.

В третьем примере реакция протекает региоселективно благодаря различной нуклеофильности двух потенциальных донорных центров: дианион реагирует по наименее стабилизированному, т. е. по более нуклеофильному концу (условия кинетического контроля: ТГФ, 0 °С). Выход составляет 95%.

Br
Br
OTs
H
Br
COOMe
(–) (–)
COOMe

И наконец, мы имеем две нуклеофильные молекулы с двумя акцепторными центрами (носителями уходящей группы) в каждой из них. В данном случае, если это возможно, преимущественно протекает внутримолекулярная реакция замещения (NaOEt/EtOH; выход составляет 87%).

Литература. *Mousseron M., Jacquier R., Christol H.* Bull. Soc. Chim. France., 1957, p. 346.
*Johnson W. S., Collins J. C., Jr., Pappo R. Rubin M. B., Kropp P. J., Pike J. E., Bartmann W.* J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 1409.
*Sum F. W., Weiler L.* J. Am. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 4401.
*Ayres B. C., Raphael R. A.* J. Chem. Soc., 1958, p. 1779.

## 6. Получение эфиров по Уильямсону

Простые эфиры общей формулы R—O—R′ можно получить по $S_N2$-реакции замещения, например, взаимодействием алкоголята $Na^{(+)(-)}OR$ и алкилгалогенида R′X.

Реакция, приведенная во втором примере, позволяет не прибегать к предварительному получению алкоголята (например, путем взаимодействия ROH и NaH). В присутствии оксида серебра спирт ROH непосредственно реагирует с галогенидом R′X. В том случае,

когда в качестве спирта используют глюкозу, выход пентаэфира достигает 85%.

Использование апротонного полярного растворителя позволяет улучшить синтез Уильямсона (слабосольватированный алкоголят-ион очень активен).

Александр Уильямсон (1824—1904) защитил докторскую диссертацию в 1846 г. в Гисене под руководством Либиха, заслуги которого в области органического синтеза, создания лабораторной техники, внедрения химии в сельское хозяйство и промышленность были признаны всей Европой. Затем в 1849 г. Вильямсон стал профессором Университетского колледжа в Лондоне, где и проработал вплоть до своей смерти.

**Литература.** Org. Synth. v. 111, p. 544.
Can. J. Chem., 1969, v. 47, p. 2016.
*Russell C. A.* Ambix, 1987, v. 34, pp. 169—180.

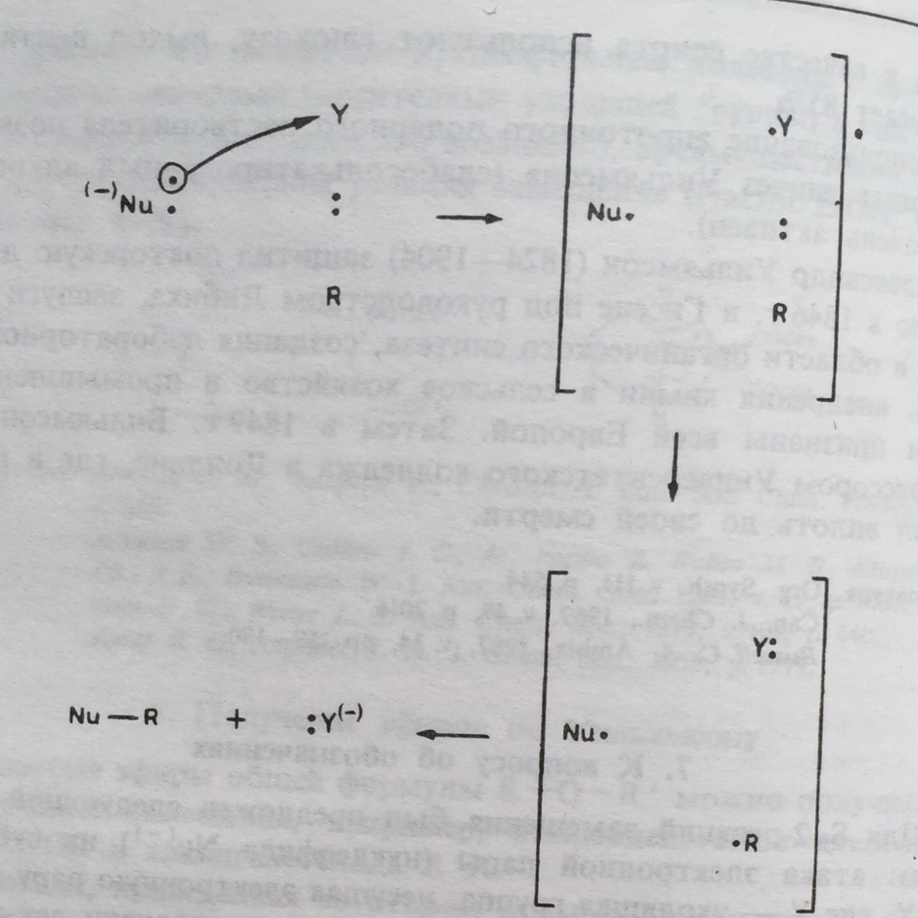
## 7. К вопросу об обозначениях

Для $S_N2$-реакций замещения был предложен следующий механизм: атака электронной пары (нуклеофила $Nu^{(-)}$) на субстрат R—Y, где Y — уходящая группа, несущая электронную пару в виде аниона $:Y^{(-)}$. Однако исследования последних двадцати лет поставили под сомнение этот механизм. Утверждается, что в ряде случаев в $S_N2$-реакциях замещения имеет место перенос одного электрона.

$$:Nu^{(-)} + R-Y \downarrow Nu-R + :Y^{(-)}$$

На первой стадии нуклеофил отдает один электрон атому Y, который превращается при этом в анион-радикал. В результате мы имеем пару свободных радикалов: Nu: и $Y^{\bullet}$. Последний из них может отдавать свой неспаренный электрон радикалу R, за счет чего электронная пара σ-связи R—Y будет локализована на атоме Y. Последняя стадия представляет собой рекомбинацию двух радикалов $Nu^{\bullet} + R^{\bullet}$, в результате которой и происходит образование продукта реакции.

На наш взгляд, в том случае, когда $S_N2$-реакция замещения протекает между флуоренил-анионом и алкилгалогенидом типа




$CH_3CH_2I$, являющимся хорошим акцептором электронов, возможен механизм одноэлектронного переноса, однако в большинстве случаев наиболее вероятным представляется общепринятый механизм $S_N2$-реакции замещения.

**Литература.** *Pross A., Shaik S. S.* Accounts Chem. Res., 1983, v. 16, pp. 363—370.
*Pross A.*, Accounts Chem. Res., 1985, v. 18, pp. 212—219.
*Bordwell F. G., Wilson C. A.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 5470—5474.
*Bordwell F. G., Harrelson J. A.*, J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 8112—8113.

## Глава 9

# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

**В данной главе рассмотрены превращения функциональных групп, сопровождающиеся изменением степени окисления атома углерода. Кроме того, обсуждается восстановление двойной и тройной углерод-углеродной связи, а также карбонильной группы. В любой подобной реакции одной из основных целей является стереоселективное и региоселективное проведение процесса.**

### 1. Восстановление тройной связи

В присутствии катализатора тройная связь может быть полностью восстановлена молекулярным водородом. Эта реакция идет в две стадии: на первой образуется алкен, а на второй — алкан. Хотя более быстрой является первая стадия, реакцию можно остановить на этой стадии, используя катализатор Линдлара, который представляет собой палладий, нанесенный на карбонат кальция, частично отравленный ацетатом свинца и хинолином (ароматическим амином).

$$-C\equiv C- \xrightarrow{H_2} \overset{H\quad\;\; H}{>C=C<} \xrightarrow{H_2} H_2C-CH_2$$

$$R^1-C\equiv C-R^2 + H_2 \xrightarrow{\text{Катализатор}} \underset{R^1\qquad\;\; R^2}{\overset{H\qquad\;\; H}{>C=C<}}$$

Использование катализатора Линдлара приводит к исключительному образованию *цис*-продуктов, т. е. двойная связь C=C в образовавшихся олефинах имеет *цис*-(Z)-конфигурацию. Для получения *цис*-продуктов гидрирования используют также диизобутилалюминийгидрид. *транс*-Продукты гидрирования образуются в присутствии растворов щелочных металлов в жидком аммиаке (амине) (условия реакции Бёрча).

9 Зак. 176

## 2. Гидрирование двойной связи C=C

Восстановление двойной связи C=C проводят чаще всего в присутствии таких гетерогенных катализаторов, как благородные металлы: палладий, нанесенный на тонкоизмельченный древесный уголь, родий, никель, рутений, оксид платины $PtO_2$ (катализатор Адамса).

Механизм этого процесса включает в себя химическую сорбцию молекулы водорода с последующим ее гомолитическим разрывом (диссоциацией). Олефин взаимодействует с поверхностью катализатора своей наименее пространственно-затрудненной стороной. Реакция присоединения протекает в две стадии [что было показано при помощи изотопного обмена ($H_2 - D_2$)], т. е. происходит поочередное присоединение двух атомов водорода, адсорбированных на поверхности катализатора. Таким образом, возникают продукты *цис*-гидрирования с наименее пространственно-затрудненной стороны.

Изменение энтальпии $\Delta H°$ процесса гидрирования составляет величину порядка 30 ккал/моль. Эта цифра характеризует термодинамическую стабильность олефинов: *транс* > *цис*; тетра > три > ди > монозамещенные.

30,1 28,5 28,6 27,6

26,9 26,6

## 3. Восстановление по Бёрчу

Восстановление щелочными металлами, растворенными в жидком аммиаке или амине, чаще всего используют для гидрирования бензольного кольца до циклогексадиен-1,4-ильного цикла. Механизм данной реакции включает в себя образование на первой ста-

$$ArH \longrightarrow \left[ArH^{(-)}\right] \xrightarrow{H^{(+)}} ArH_2$$

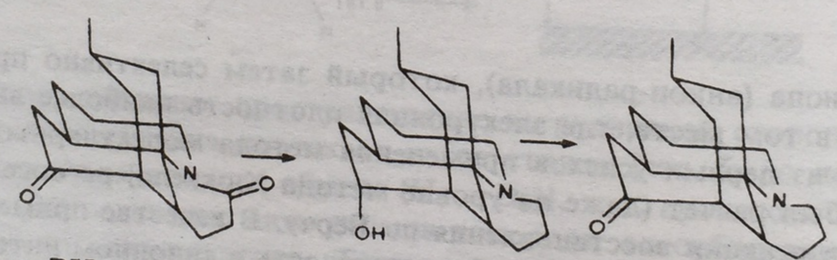
дии аниона (анион-радикала), который затем селективно протонируется в том месте, где электронная плотность наиболее высокая. Одним из первых успехов применения метода молекулярных орбиталей был расчет (даже на уровне метода Хюккеля) региоселективности в реакции восстановления по Бёрчу. В качестве примера рассмотрим нафталин. Электронная плотность в анионном интермедиате характеризуется набором коэффициентов для низшей вакантной орбитали (НВМО); таким образом, протон преимущественно атакует положение 1. Точно так же и для фенантрена электронная плотность максимальна в положениях 9 и 10, и именно по этим положениям идет протонирование на второй стадии реакции восстановления по Бёрчу.

Литература. *Birch A. J.* Australian J. Chem., 1954, v. 7, pp. 256—261; 1955, v. 8, p. 96.
*Birch A. J., Subba Roa G.* Adv. Org. Chem., 1972, v. 8, p. 1.
*Akhrem A. A., Reshetova I. G., Titov Yu. A.* Birch Reduction of Aromatic Compounds, Plenum Press, New York, 1972.
*Стрейтвизер Э.* Теория молекулярных орбит. Для химиков-органиков./Пер. с англ. — М.: Мир, 1965.

## 4. Восстановление карбонильной группы

Рассмотрим реакцию нуклеофильного присоединения гидрид-иона $H^{(-)}$, источником которого служит гидрид металла. Для проведения этого процесса чаще всего используют такие реагенты, как весьма реакционноспособный литийалюминийгидрид $LiAlH_4$ и борогидрид натрия $NaBH_4$; более низкая реакционноспособность последнего позволяет восстанавливать лишь альдегиды и кетоны.

Эфиры и амиды менее реакционноспособны (за счет сопряжения), поэтому их обычно восстанавливают при помощи $LiAlH_4$. Приведенный ниже пример показывает, что $LiAlH_4$ настолько активен, что не обладает селективностью, поэтому приходится вновь окислять полученный спирт до кетона ($CrO_3/H_2SO_4$). Общий выход составляет 88%.




Боран $BH_3$ (его удобно использовать в виде раствора в ТГФ) способен восстанавливать амиды, не затрагивая сложноэфирную группу, однако он также восстанавливает и двойную связь C=C с выходом 94%.

Такой катализатор, как кислота Льюиса [например, Co(II)], позволяет повысить активность $NaBH_4$, который в этом случае способен восстанавливать амиды до аминов с выходом порядка 70%.

$$RC(=O)NH_2 \rightarrow RCH_2NH_2$$

**Литература.** *Ayer W. A., Bowman W. R., Joseph T. C., Smith P.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 1648.
*Brown H. C., Heim P.* J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 3566.
*Satoh T.*, Suzuki S., *Suzuki Y., Miyaji Y., Imai Z.* Tetrahedron Lett., 1969, p. 4555.

## 5. Восстановительное расщепление сложных эфиров

**Так как многие сложноэфирные фрагменты являются прекрасными уходящими группами, реакция нуклеофильного замещения гидрид-ионом дает двойной результат: восстановление углеродного атома, при котором находится сложноэфирная группа, и отщепление эфирного фрагмента. Многие реагенты действуют аналогично гидрид-иону $H^{(-)}$, как, например, литийалюминийгидрид, который часто используют в реакциях с эфирами, содержащими *п*-толуолсульфогруппу (—OTs), или раствор щелочного металла (натрия или лития) в жидком аммиаке или амине (условия реакции Бёрча).**

Поскольку мы имеем дело с $S_N2$-реакциями замещения, процесс протекает с обращением конфигурации атома углерода. Восстановительное расщепление является хорошим методом стереоспецифического введения меченого водорода. Благодаря тому, что восста-

новительное расщепление эфиров протекает в мягких условиях (происходит последовательное восстановление кетона в спирт, спирта в эфир, эфира в углеводород), хотя и в три стадии, это позволяет осуществить превращение карбонильной группы C=O в соответствующую метиленовую группу $CH_2$ в мягких условиях.

### 6. Селективное восстановление триацетоксиборогидридами

Альдегид в присутствии кетона селективно восстанавливается при помощи такого реагента, как $NaBH(OAc)_3$. Триацетаты борогидридов являются мягкими и химически селективными реагентами, причем 90% ацетофенона не вступают в реакцию, а выход бензилового спирта составляет 95%.

Реакция протекает стереоспецифично благодаря наличию OH-группы в 3-гидроксикетоне. Применение $Me_4N^{(+)(-)}BH(OAc)_3$ в смеси уксусной кислоты с ацетонитрилом при $-20\ °C$ позволяет получить 1,3-диол, который образуется в результате преобладающей атаки гидрид-ионом карбонильной группы (с той стороны, где находится OH-группа). Выход диола составляет 90%; стереоселективность колеблется в пределах от 95 до 98%.

Высокую стереоселективность можно объяснить лишь тем, что атом бора образует связь с кислородом спиртовой группы в результате $S_N2$-реакции замещения с отщеплением ацетатной группы. Таким образом, связь B—H может атаковать карбонильную группу только с $\beta$-стороны. Следует еще раз подчеркнуть необходимость наличия OH-группы при углеродном атоме, сопряженном с карбонильной группой.

**Литература.** *Gribble G. W., Ferguson D. C.* Chem. Comm., 1975, p. 535.
*Evans D. A., Chapman K. T.* Tetrahedron Lett., 1986, v. 27, p. 5939.

# Глава 10

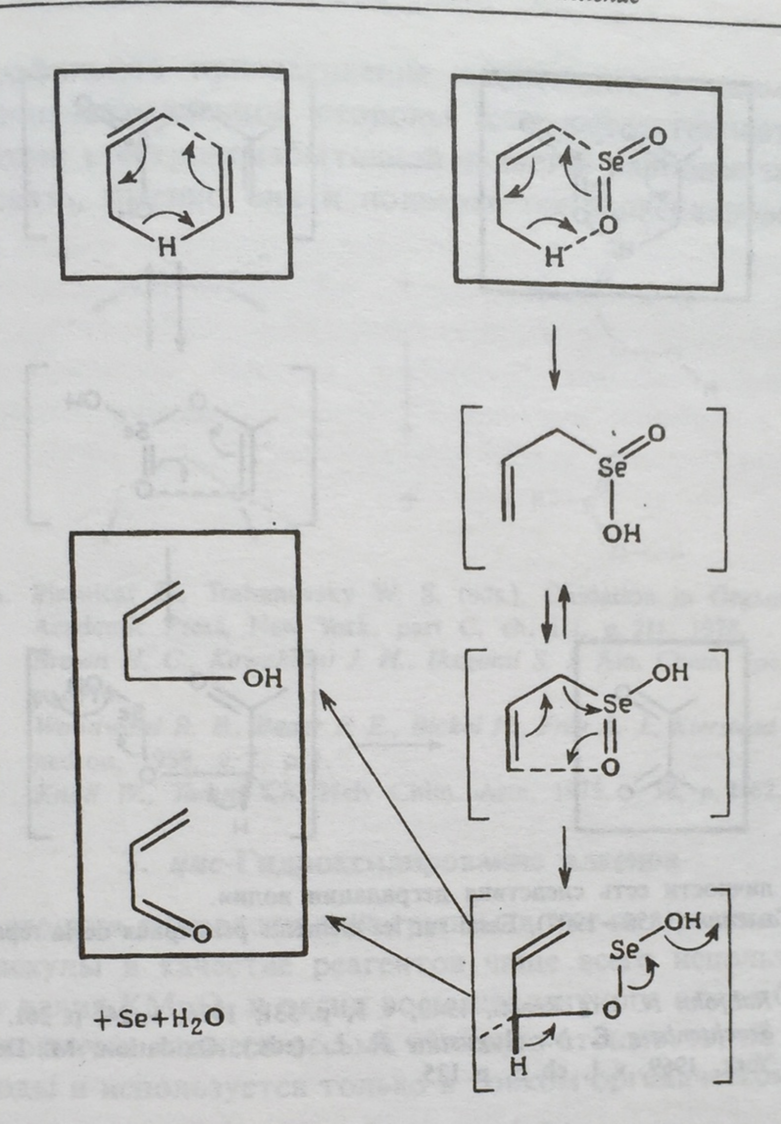
# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

Реакции окисления органических соединений весьма разнообразны. Наиболее интересны те их них, в которых одновременно принимают участие два соседних атома углерода, например гидроксилирование и эпоксидирование двойной связи или ее озонолиз. В данной главе будет рассмотрено окисление аллильного фрагмента, а также спиртовой группы в карбонильную.

## 1. Окисление диоксидом селена

А. В качестве субстратов первого типа рассмотрим молекулу с аллильной связью С—Н. Процесс напоминает еновую реакцию, так как при нагревании достигается шестиэлектронное переходное состояние в соответствии с правилом Дьюара — Циммермана. В первом интермедиате еще присутствует двойная связь Se=O. Так как возможно свободное внутреннее вращение вокруг связи C—Se, переходное циклическое состояние можно описать как шестиэлектронное.

В результате сигматропной [2,3]-перегруппировки образуется второй интермедиат с двумя простыми связями селен-кислород, который может быть подвергнут сольволизу с последующим образованием аллильного спирта или окислительному расщеплению при повышенной температуре с последующим элиминированием атома селена и молекулы воды, если исходный олефин содержал хотя бы две аллильные связи углерод—водород. Механизм последнего превращения показан ниже стрелками.




**Литература.** *Sharpless K. B., Lauer R. F.* J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7154.
*Arigoni D., Vasella A., Sharpless K. B., Jensen H. P.* J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 7917.
*Sharpless K. B., Teranishi A. Y., Backvall J. E.* J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 3120.

**Б. Молекулы с енолизующимися углерод-водородными связями при α-углеродном атоме относительно карбонильной группы также окисляются $SeO_2$. Механизм данной реакции подобен описанному выше и приводит к образованию 1,2-дикетонов, которые сами по себе весьма реакционноспособны, так как происходит сильное кулоновское отталкивание электрических диполей соседних карбонильных групп. Движущей силой этой реакции является отщепление нейтральной молекулы воды и атома селена.**

«Распад личности есть следствия деградации воли».
*Октав Гамелин* (1856—1907), Essai sur les éléments principaux de la représentation, 1907.

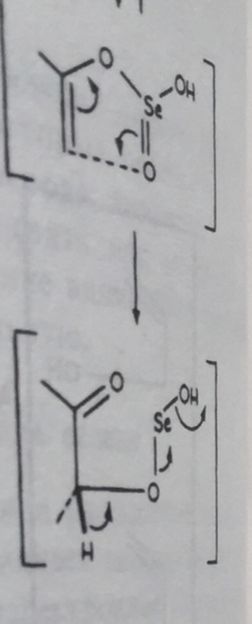
**Литература.** *Rabjohn N.* Org React., 1949, v. 5, p. 331; 1976, v. 24, p. 261.
*Trachtenberg E. N., Augustine R. L.* (eds.). Oxidation, M. Dekker, New York, 1969, v. 1, ch. 3, p. 125.

## 2. Эпоксидирование

Эпоксидирование двойной связи C=C часто используют для введения в органическую молекулу атома кислорода. Эту реакцию, протекающую с помощью органического гидропероксида RCOOOH, можно рассматривать как присоединение электрофила (атома кислорода) по двойной связи. Реакционноспособность гидропероксидов возрастает с ростом кислотности.

| R | $CH_3$ | $C_6H_5$ | *м*-$ClC_6H_4$ | H | *п*-$NO_2C_6H_4$ | $CF_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 4,8 | 4,2 | 3,9 | 3,8 | 3,4 | <0 |

На практике чаще всего используют *м*-хлорнадбензойную кислоту.





Электрофильное присоединение происходит с наименее пространственно-затрудненной стороны (стереоселективность процесса). Наиболее электроноизбыточной является наиболее замещенная двойная связь, именно она и подвергается эпоксидированию.

**Литература.** Plesnicar B., Trahanovsky W. S. (eds.), Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, New York, part C, ch. III, p. 211, 1978.

*Brown H. C., Kawakami J. H., Ikegami S.* J. Am. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 6914.

*Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R. W.*, Tetrahedron, 1958, v. 2, p. 1.

*Knöll W., Tamm Ch.* Heiv Chim. Acta, 1975, v. 58, p. 1162.

### 3. *цис*-Гидроксилирование алкенов

Для введения гидроксильной группы в *цис*-положение органической молекулы в качестве реагентов чаще всего используют перманганат калия $KMnO_4$ и оксид восьмивалентного осмия $OsO_4$. Последний токсичен и имеет весьма высокую стоимость, но дает лучшие выходы и используется только в тонком органическом синтезе.

Окисление олефинов чаще всего проводят при помощи $KMnO_4$ в щелочной среде (NaOH) (растворитель — вода). При гидролизе циклического интермедиата образуется продукт *син*-гидролиза — 1,2-диол с выходом порядка 40%.

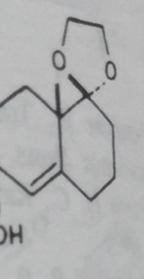
Механизм реакции окисления оксидом осмия аналогичен механизму окисления перманганатом калия, но благодаря отсутствию побочных реакций выходы составляют 90%. Реакция протекает с

высокой селективностью; наилучшие результаты получаются при использовании комплекса $OsO_4py_2$. Так как молекулы этого комплекса объемисты, он избирательно взаимодействует с наиболее электроноизбыточными двойными связями (региоселективность процесса) с наиболее доступной стороны (стереоселективность); в приведенном примере выход реакции составляет 100%.

**Литература.** *Bernstein S., Lenhard R. H., Allen W. S., Heller M., Littell R., Stolar S. M., Feldmann L. I., Blank R. H.* J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 5693. *Corey E. J., Ohno M., Vatekencherry P. A., Mitra R. B.* J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 478.

## 4. Расщепление 1,2-диолов

Для получения 1,2-диолов, которые затем предстоит подвергнуть дополнительному расщеплению, в качестве окислителя чаще всего используют $OsO_4$. Образовавшийся диол затем обрабатывают иодной кислотой $HIO_4$; при этом вновь образуется циклический интермедиат. При гидролизе периодата происходит разрыв связи между атомами углерода 1 и 2 в 1,2-диоле. Выход реакции окисления периодатом составляет около 80%.





## 5. Озонолиз алкенов

Другим методом окислительного расщепления алкенов является озонолиз. Образовавшийся циклический аддукт (обычно реакцию проводят в $CH_2Cl_2$ при $-73\ ^\circ C$) превращается в озонид, содержащий пероксидную связь O—O. Расщепление озонида (при помощи Zn, $CH_3COOH/H_2O$) приводит к образованию двух соответствующих карбонильных соединений.

«Трудность, возникающая в связи с наличием внутренних взаимосвязей, состоит в том, чтобы объяснить, как может быть верным то или иное частное утверждение. Если в системе есть внутренние взаимосвязи, то все зависит от всего. Но в этом случае мы ничего не можем знать определенно о чем-либо, пока нам неизвестно и обо всем остальном. (В этом именно трудность изучения химии!) Похоже, что нам надо сразу говорить обо всем. Но это, конечно, абсурд. Очевидно, мы должны объяснить, каким образом могут существовать внутренние взаимосвязи, в то время как мы доказываем справедливость некоторых частных истин».

*Уайтхед А. И.* Наука и современный мир.

## 6. Окисление спиртов

В мягких условиях окисляются лишь первичные и вторичные спирты в альдегиды и кетоны соответственно. Для проведения этой реакции имеется большой набор реагентов.

Для окисления вторичных спиртов используют реагент Джонса (хромовый ангидрид $Cr_2O_3$ в водной серной кислоте) или лучше хлорхромат пиридина ($C_5H_5N \cdot CrO_3Cl$). Последний позволяет окислить тестостерон в андростен-4-дион-3,17 с выходом 82% ($CH_2Cl_2$; 25 °C).

Первичные спирты окисляются до альдегидов, которые в свою очередь легко окисляются в карбоновые кислоты. Трудность состоит в том, чтобы остановить реакцию на стадии образования альдегида. Так, например, при использовании реактива Джонса образовавшийся альдегид количественно превращается в кислоту. В тех случаях, когда хотят остановиться на стадии образования альдегида как промежуточного соединения, для окисления используют хлорхромат пиридина в метиленхлориде; так, например, при окислении цитронеллола из розового масла образуется цитронеллаль.

OH → O, OH

OH → H, O

**Литература.** *Bosch H. G.*, Hauben-Weyl, «Methoden der Organische Chemie», vol. IV/1b, Oxidation II, Thieme, Stuttgart, 1975, p. 429.

## Глава 11

# РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

«... Решающая сила для удаления всего чуждого и вредоносного».

*Поль Клодель* «Le poéte regarde la croix, 1938».

### 1. Реакции элиминирования

Рассмотрим реакцию мономолекулярного элиминирования (E1) HCl и изобутилена из тетрабутилхлорида в газовой фазе. Энергетический баланс, включающий в себя разрыв связи хлор—углерод и углерод—водород, а также образование $\pi$-углерод—углеродной связи и связи хлор—водород, показывает, что мы имеем дело с эндотермическим процессом (20 ккал/моль). Однако при этом энтропия возрастает, так как одна исходная частица распадается на две новые.

Cl → + HCl

| | | | |
|---|---|---|---|
| C — Cl | 79 | C = C ($\pi$) | 55 |
| C — H | 99 | H — Cl | 103 |
| | 178 | | 158 |

Кинетические измерения позволяют заключить, что при одинаковых условиях скорость расщепления трех приведенных ниже третичных хлоридов практически одинакова. Однако в том случае, ес-

Cl  Cl  Ph Cl

ли молекула содержит аллильный или бензильный фрагмент, связь углерод—водород становится менее прочной (более лабильной). Каким бы ни был механизм разрыва связи, аллильный или бензильный фрагмент способствует стабилизации углеродного атома образовавшегося анионного, катионного или радикального центра.

$* = +, -, \cdot$

Точно так же, если возможно образование двойной связи C=C, сопряженной с бензильной системой или этиленовым фрагментом в переходном состоянии, происходит существенное понижеие энергии переходного состояния. Следовало бы ожидать увеличения этого эффекта при переходе от *трет*-бутилхлорида к подобным ему ненасыщенным хлоридам, однако такого увеличения не наблюдается.

Приведенное сравнение позволяет заключить, что ослабления связи углерод—водород в переходном состоянии не происходит, а следовательно, двойная углерод—углеродная связь в переходном состоянии не образуется.

Кинетические исследования (в газовой фазе) позволили рассчитать энергию активации Аррениуса $E_a = (188 \pm 8)$ кДж/моль и предэкспоненциальный коэффициент $A = 1{,}9 \cdot 10^{14}$. Исследование ряда соединений — этилхлорид, изопропилхлорид, *трет*-бутилхлорид — показало, что в этом ряду происходит существенное снижение энергии активации (см. табл. на с. 145).

Если обратиться к энергиям гомолитической ($R{-}Cl \rightarrow R^{\bullet} + Cl^{\bullet}$) и гетеролитической ($R{-}Cl \rightarrow R^{(+)} + Cl^{(-)}$) диссоциации, то можно отметить, что наблюдаемая последовательность соответствует второму типу диссоциации.

Таким образом, механизм данной реакции включает в себя в качестве первой, медленной стадии диссоциацию *трет*-бутилхлорида

| | $E_a$ | $D(R^{(+)}+Cl^{(-)})$ | $D(R^{\prime}+Cl^{\prime})$, *кДж/моль* |
|---|---|---|---|
| Cl | 250 | 805 | 335 |
| Cl | 210 | 690 | 343 |
| Cl | 190 | 625 | 328 |

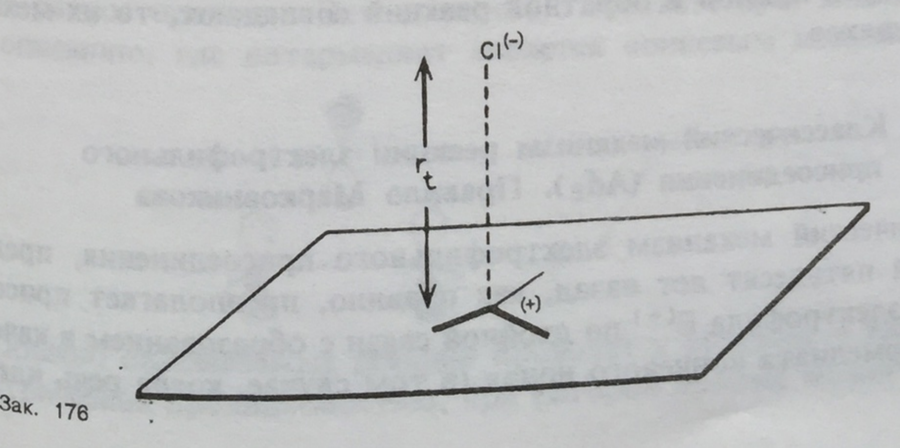
на *трет*-бутильный катион и хлор-анион. Две последующие стадии являются достаточно быстрыми: карбокатион отщепляет протон и становится нейтральной молекулой изобутилена, а протон реагирует с хлор-анионом, образуя молекулу соляной кислоты.

$$\text{Cl} \longrightarrow {}^{(+)} + Cl^{(-)}$$

$$^{(+)} \longrightarrow \; + H^{(+)}$$

$$H^{(+)} + Cl^{(-)} \longrightarrow HCl$$

Так как общую скорость реакции определяет стадия образования третичного карбокатиона, есть все основания полагать, что переходное состояние представляет собой ионную пару $Me_3C^{(+)} + Cl^{(-)}$.



Предположим, что переходное состояние представляет собой именно такую пару ионов. Обозначим расстояние между центрами карбокатиона и хлорид-иона через $r_t$

$$E_a = \mathrm{D}\,(\mathrm{R}^{(+)} + \mathrm{Cl}^{(-)}) - e^2/4\pi\varepsilon_0 r_t$$

тогда, подставив значения $E_a$ и D ($E_a = 188$; $D = 625$), получим, что порядок неизвестной величины $r_t$ составляет 2,1 Å.

Этот небольшой упрощенный расчет (мы предположили, что произошла полная ионизация, и пренебрегли вкладом всех некулоновских сил отталкивания, а диэлектрическая проницаемость была принята равной единице) тем не менее приводит нас к достаточно правдоподобным результатам: связь углерод—хлор в переходном состоянии удлиняется на 15—20%, так как ее обычная длина в *трет*-бутилхлориде составляет 1,76 Å.

Множество других исследований подтверждает предложенный механизм, в частности в смеси этанол — вода 50 : 50 энергия активации $E_a = 90 \pm 3$ кДж/моль. Значительное понижение этой величины объясняется дополнительной сольватацией ионизированного переходного состояния по сравнению с исходной молекулой *трет*-бутилхлорида.

Каков механизм обратной реакции? Проследив ее путь, мы увидим, что происходит присоединение молекулы HCl к изобутилену, приводящее к образованию *трет*-бутилхлорида. Принцип **микроскопической обратимости**, впервые введенный Палиссом, гласит, что если пути прямой и обратной реакций совпадают, то их механизм одинаков.

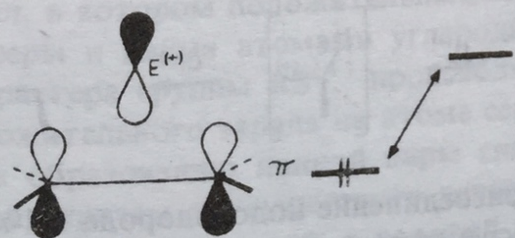
## 2. Классический механизм реакции электрофильного присоединения ($Ad_E$). Правило Марковникова

Классический механизм электрофильного присоединения, предложенный пятьдесят лет назад, как правило, предполагает присоединение электрофила $E^{(+)}$ по двойной связи с образованием в качестве интермедиата «ониевого иона» (в том случае, когда речь идет

о присоединении положительно заряженного иона галогена, происходит образование галогенониевого иона). Этот интермедиат представляет собой трехчленный цикл, в котором положительный заряд распределен по трем центрам: атому E и двум атомам углерода. На второй стадии реакции электрофильного присоединения ($Ad_E$) нуклеофил $Nu^{(-)}$ атакует ониевый ион, причем эта атака осуществляется строго стереоселективно в той полуплоскости, где нет электрофильного заместителя E, в результате чего образуются продукты *анти*-перипланарного присоединения, а двугранный угол (ECC, CCNu) равен 180°.

**Литература.** *Roberts I., Kimball G. E.*, J. Am. Chem. Soc., 1937, v. 59, p. 947.
*De la Mare P. B. D.* Electrophilic Halogenation, Cambridge University Press, Cambridge, 1976.

Принято считать, что реакции электрофильного присоединения ($Ad_E$) с классическим механизмом протекают под орбитальным контролем, хотя в предыдущей главе приведено описание реакции с подобным механизмом, протекающей под зарядовым контролем. В приближении метода граничных орбиталей (метод Фукуи) связывающее электрон-электронное взаимодействие представляет собой перекрывание НВМО электрофила $E^{(+)}$ и ВЗМО олефина, причем последняя представляет собой дважды вырожденный $\pi$-уровень. Для того чтобы перекрывание между НВМО электрофила [для простоты рассматривают $1s(H^+)$ или $3p(Cl^+)$] и ВЗМО олефина было максимальным, треугольник ECC в переходном состоянии должен быть равносторонним. Это полностью соответствует классическому описанию, где интермедиат является «ониевым ионом».




Обычно описываемые реакции проводят в растворе с такой диэлектрической проницаемостью, при которой процесс может проте-

кать как под орбитальным контролем, так и в условиях зарядового контроля. В чистом виде переходное состояние в реакциях электрофильного присоединения представляет собой гибрид, граничными формами которого являются карбокатион и ониевый ион. Таким образом, перед нами стандартный механизм $Ad_E$-реакции электрофильного присоединения.

Современная формулировка правила Марковникова (1833—1904) позволяет объяснить региоселективность, наблюдаемую в реакциях электрофильного присоединения: преимущественно образуется наиболее замещенный (наиболее стабильный) карбокатион. Правилу Марковникова подчиняется и микроскопически обратимая реакция, рассмотренная в предыдущем разделе: синтез *трет*-бутилхлорида при присоединении молекулы HCl к изобутилену происходит через образование относительно стабильного *трет*-бутильного катиона. Среди продуктов реакции не удалось обнаружить даже следов 1-хлор-2-метилпропана, образование которого должно происходить через *изо*-бутильный катион.

Точно так же присоединение иодоводорода к 1-метилциклогексену протекает региоспецифично и приводит к образованию исключительно 1-иод-1-метилциклогексана. Интермедиатом в этой реакции

является четвертичный карбокатион. При образовании 1-ион-2-метилциклогексана интермедиат представлял бы собой вторичный карбокатион, однако этот продукт не был обнаружен.

Остается объяснить, откуда взялось название «ониевый ион» и что оно означает. Обычно «ониевыми ионами» называют положительно заряженные частицы, валентность центрального атома в которых выше, чем обычно присущая им. К таковым относятся катион аммония $R_4N^{(+)}$, оксониевый ион $R_3O^{(+)}$, сульфониевый ион $R_3S^{(+)}$. Под это определение подходит и образующийся в $Ad_E$-реакции электрофильного присоединения циклический карбокатион.

Возникает и другой вопрос: какой формулой может быть описан ониевый ион? Однозначного ответа на этот вопрос не существует. Приведенные ниже формулы соответствуют интермедиату, образующемуся при присоединении сульфенилхлорида RSCl по двойной связи.

Электронодефицитный сульфенил-катион является хорошим электрофилом; в этом случае ониевый ион представляет собой трехчленный цикл, в котором положительный заряд делокализован между атомом серы и двумя атомами углерода. При ослаблении акцепторного характера группы $RS^{(+)}$ происходит дополнительная локализация положительного заряда на атоме серы, что увеличивает способность к образованию ионной пары сначала «рыхлой», а затем контактной, причем не существует четкой границы между последней и нейтральной молекулой, в которой атомы серы и кислорода связаны обычной $\sigma$-связью. Отметим также, что во всех че-

тырех случаях оба $\pi$-электрона двойной связи C=C служат для образования двух одноэлектронных связей между углеродом и серой.

«Корпускулы чем-то напоминают стенограмму; возможно, мы никогда от них не откажемся. В химии они несут в себе информацию о валентности, однако приведенная аналогия является весьма упрощенной».

*Schrödinger E.* L'homme devant la science, La Baconnière, Neuchâtel, 1953, p. 36.

## 3. Основные электрофильные агенты

### 3.1. Галогены

При взаимодействии с двойной связью происходит поляризация молекулы галогена $X_2$, иными словами происходит расщепление типа $X^{(-)}$, $X^{(+)}$. Электрофил присоединяется по двойной связи с

$X^{\delta-}$ $X^{\delta+}$ → [X +] $X^{(-)}$ → X X

$Br_2$ → [+Br] $Br^{(-)}$ → Br Br

образованием галогенониевого иона. На второй стадии реакции нуклеофил атакует галогенониевый ион в *анти*-положение; при этом происходит образование дигалогенида. Именно так протекает присоединение брома к циклогексену с образованием *транс*-1,2-дибромциклогексана.

### 3.2. Галогеноводороды

При диссоциации молекулы галогеноводорода HX образуется протон. Электрофильное присоединение галогеноводорода по двойной связи происходит с образованием в качестве интермедиата карбокатиона согласно правилу Марковникова. Последующая атака аниона $X^{(-)}$ как нуклеофила приводит к образованию продуктов реакции. Примером может служить уже рассмотренная нами реакция присоединения HCl к изобутилену.

Присоединение DCl к 1-метилциклогексену протекает региоспецифично (образуется только 1-хлор-1-метилциклогексан) и стереоселективно (преимущественно образуется продукт, в котором атомы Cl и D находятся в *транс*-положении; образуется только один энантиомер).

### 3.3. Присоединение гипохлоритов и гипобромитов

Пусть реакция присоединения брома к 1-метилциклогексену происходит в водной среде. Тогда интермедиат — бромониевый ион — могут атаковать два нуклеофила: бромид-ион $Br^{(-)}$ или молекула воды $H_2O$. Так как концентрация бромид-иона намного ниже, чем воды, бромониевый ион будет реагировать с водой. Продукты реакции таковы, как если бы во взаимодействие вступала бромноватистая кислота BrOH (ниже приведен пример образования лишь одного энантиомера).

Как правило, в качестве растворителя используют водный диметилсульфоксид, так как углеводороды нерастворимы в воде, а для получения положительно заряженных ионов брома берут N-бромсукцинимид. Таким образом, можно получить с хорошим выходом бромгидрин, часто используемый в органическом синтезе.

### 3.4. Оксимеркурирование

Механизм реакции присоединения ацетата ртути представляет собой обычный механизм $Ad_E$-реакции для иона ртути $Hg^{2+}$. Молекула воды, являющаяся нуклеофилом, присоединяется к интермедиату — ониевому иону; в качестве растворителя используют водный тетрагидрофуран (ТГФ). Молекула воды атакует ониевый ион со стороны полуплоскости, противоположной той, в которой находится ртуть. При необходимости в конце реакции ртуть можно удалить при помощи гидрида металла. Выход третичного спирта в таких реакциях очень высок. Формально продукты реакции мож-

$Hg(OAc)_2$; ТГФ – $H_2O$; HgOAc; $H_2O$; OH; HgOAc; $NaBH_4$; OH

но рассматривать как результат присоединения молекулы воды к исходному олефину согласно правилу Марковникова (приведен пример образования одного энантиомера).

### 3.5. Гидроборирование

Гидроборированием называют [2 + 2]-циклоприсоединение σ-связи бор—водород по π-углерод-углеродной связи. В данном случае согласованного присоединения при нагревании не происходит. На первой стадии реакции боран $BH_3$ (комплекс $BH_3 \cdot$ ТГФ), являющийся слабым электрофилом, образует π-комплекс со связью C=C. Двойная углерод-углеродная связь становится донором электронов, а боран $BH_3$ — акцептором. Ключевой является вторая стадия реакции, когда бор координируется по наименее замещенно-

му, т. е. стерически наиболее доступному, атому углерода, затем происходит перенос водорода от атома бора к наиболее замещенному атому углерода, несущему наибольший частичный положительный заряд (предполагается, что реакция протекает в условиях зарядового контроля). Перенос водорода происходит при наличии четырехцентрового переходного состояния, образующегося в реакции присоединения борана к изобутилену. В этой реакции, протекающей против правила Марковникова, образуются органобораны *син*-конфигурации общей формулы $H_2BR$. Образовавшиеся соединения содержат еще две связи бор-водород, следовательно, они способны вновь вступать в реакции до тех пор, пока не образуется триалкилборан $BR_3$. Если полученный триалкилборан подвергнуть окислительному расщеплению в щелочном растворе пероксида водорода, образующийся спирт сохраняет начальную конфигурацию (среди продуктов гидроборирования 1-метилциклопентена обнаружен только один энантиомер).

Нобелевская премия по химии за 1979 г. была присуждена Герберту Чарльзу Брауну (родился в 1912 г.) за реакцию гидроборирования. Ему удалось модифицировать этот процесс, а также найти ему множество применений. Г. Ч. Браун получил докторскую степень в 1938 г. в Чикагском университете. Работал там же вместе со Шлезингером; с 1947 г. он работает в университете Пардью.

### 3.6. Окситаллирование

Ацетат таллия присоединяется к двойной углерод-углеродной связи с наименее замещенной стороны, тогда как образующийся ониевый катион атакуется нуклеофильным ацетат-ионом с наиболее замещенной стороны. В результате $S_N2$-реакции замещения диоксолановый циклический катион находится в *цис*-положении с наиболее пространственно-затрудненной стороны. Гидролиз этого аддукта приводит к образованию смеси *цис*-гликоля и его уксусных эфиров.

$Tl(OAc)_3$; $AcO^{(-)}$; $(AcO)_2Tl^{(+)}$; $AcO$; $(AcO)_2Tl$; $-AcO^{(-)}-TlOAc$; $H_2O-AcOH$; $RO$; $R'O$; $R,R'=H, Ac$

Для ряда стероидов этот процесс приводит к образованию продуктов *цис*-гидроксилирования с высокой селективностью.

$Tl(OAc)_3$; $H_2O-AcOH$; H; HO; AcO; 65%; 11%; 7%; 8%

## 4. Стереохимия реакции присоединения по двойной связи C=C

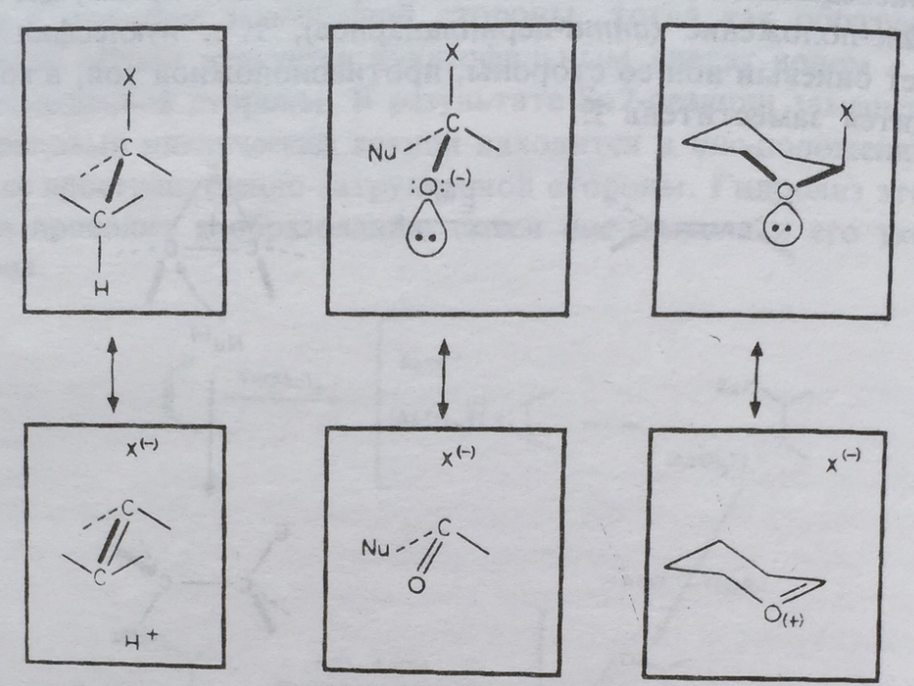
Присоединение по двойной связи происходит преимущественно в *транс*-положение (*анти*-перипланарное), т. е. нуклеофил $Nu^{(-)}$ атакует ониевый ион со стороны, противоположной той, в которой находится заместитель E.

На практике в силу принципа микроскопической обратимости мы получаем именно те продукты, которые ожидаем. Связи C—H и C—X находятся в *анти*-перипланарном положении, которое максимально благоприятствует E1-реакции элиминирования молекулы HX (сходство очевидно: протон $H^+$ представляет собой аналог электрофила $E^{(+)}$, а уходящая группа или нуклеофуг $X^{(-)}$ соответствует нуклеофилу $Nu^{(-)}$).

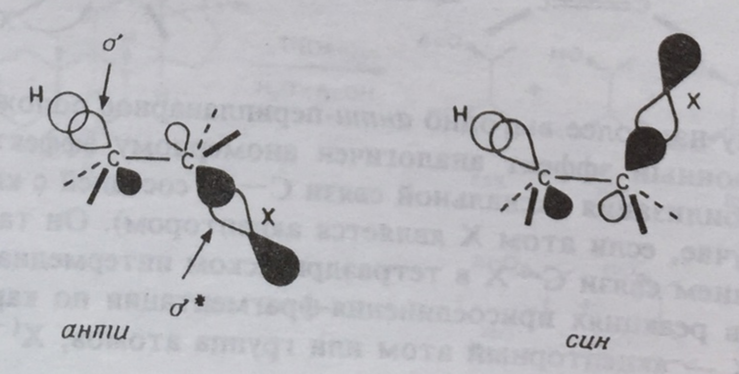
Почему наиболее выгодно *анти*-перипланарное положение? Стереоэлектронный эффект аналогичен аномерному эффекту (удлинение и стабилизация аксиальной связи C—X, соседней с кислородом, в том случае, если атом X является акцептором). Он также сходен с удлинением связи C—X в тетраэдрическом интермедиате, образующемся в реакциях присоединения-фрагментации по карбонильной группе (X — акцепторный атом или группа атомов, $X^{(-)}$ — уходящая группа).

В терминах мезомерии все три эффекта можно представить

сходным образом: за счет резонанса между граничными формами, в одной из которых атомы C и X связаны ковалентной связью, во второй — ее нет.

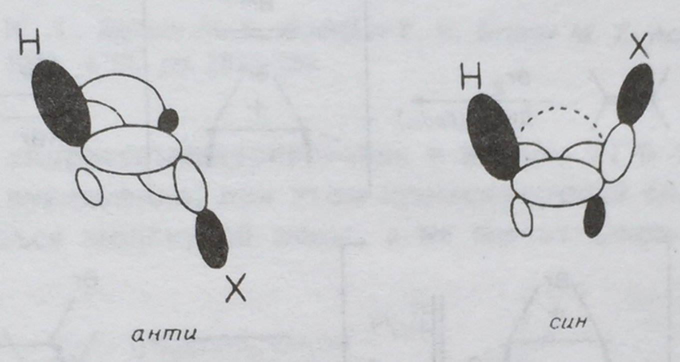



С точки зрения теории молекулярных орбиталей двухэлектронное взаимодействие дважды вырожденного σ-C—H-уровня с вакантным несвязывающим C—X-уровнем приводит к удлинению связи C—X вплоть до ее разрыва. Это взаимодействие происходит за счет бокового перекрывания π-типа между небольшой задней долей связи C—H и соседней долей разрыхляющей орбитали связи C—X. Если связи C—H и C—X находятся не в *анти*-перипланарном, а в *син*-перипланарном положении, то перекрывание будет более слабым.




Такое описание стереоэлектронного эффекта является несколько упрощенным. Помимо донорной дважды вырожденной молекуляр-

ной орбитали связи C—H и вакантной разрыхляющей орбитали связи C—X следовало бы также принимать во внимание являющуюся донорной дважды вырожденную в основном состоянии молекулярную орбиталь связи C—C. В этом случае различия между *син-* и *анти*-положениями будут определяться критерием фаз: 1) донорные орбитали должны быть в противоположных фазах (что возможно при обоих положениях), 2) донорная и акцепторная орбитали должны быть в одной фазе (что возможно только в *анти*-положении).




**Литература.** *David S., Eisenstein O., Hehre W. J., Hoffmann R., Salem L.* J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 3806.
*Inagaki S., Iwase K., Mori Y.* Chem. Lett., 1986, pp. 417—420.

## 5. Конкуренция нуклеофила и растворителя в реакции электрофильного присоединения

До сих пор при описании электрофильного присоединения мы не принимали во внимание наличия противоиона на первой стадии реакции. Возникновение «ониевого иона» предполагает существование **диссоциированной** ионной пары $A^{(-)} + C^{(+)}$, где анион $A^{(-)}$ находится на некотором неопределенном расстоянии от ониевого иона $C^{(+)}$.

Однако в растворе может существовать два других типа ионных пар в случае использования органических растворителей, диэлектрическая проницаемость которых, как правило, составляет $\varepsilon = 2 - 25$, что недостаточно для того, чтобы произошла диссоциация. Речь идет о **сольватно-разделенных и контактных** ионных парах. В контактных ионных парах анион и катион являются ближайшими соседями. Их записывают следующим образом: $A^{(-)}, C^{(+)}$. В сольватно-разделенных ионных парах катион и анион разделены одной или несколькими молекулами растворителя: эти пары записывают в виде $A^{(-)} \| C^{(+)}$.

Предполагают, что только наличие сольватно-разделенных ионных пар может приводить к замене нуклеофила. Так, при присоединении брома по двойной связи в присутствии воды (реакцию проводят в водном растворе диметилсульфоксида) во время атаки бромониевого иона происходит конкуренция между анионами брома $Br^{(-)}$ и молекулами воды $H_2O$, причем интермедиат представляет собой сольватно-разделенную ионную пару.

$Br_2$, ДМСО (*водн.*); $Br^{(-)}$; Br, +; – HBr; + HBr

Br, +; $HO^{(-)}$; Br; OH

Эта теория нашла подтверждение в следующем эксперименте. Взаимодействие олефина с сульфенилхлоридом RSCl в водной уксусной кислоте, взятой в качестве растворителя, приводит к образованию «нормальных» продуктов присоединения, в которых электрофил $RS^{(+)}$ и нуклеофил $Cl^{(-)}$ находятся в *анти*-положении.

+ RSCl; AcOH; RS; Cl

+ RSCl; AcOH, $+LiClO_4$; RS; OAc

Если в растворитель ввести некоторое количество соли, например перхлорат лития, увеличивающей ионную силу раствора, инициирующего сдвиг равновесия $A^{(-)}, C^{(+)} \rightleftarrows A^{(-)} \| C^{(+)}$ в сторону образования сольватно-разделенных ионных пар, происходит образование ацетата вместо хлорида.

$Cl^{(-)}$ ⇌ $AcO^{(-)}$

Это объясняется тем, что в присутствии перхлората лития преимущественно образуются сольватно-разделенные ионные пары, способные обменивать свой противоион — хлор — на ацетат-ион, являющийся сопряженным основанием для молекул растворителя.

**Литература.** *Smit W. A., Zefirov N. S., Bodrikov I. V., Krimer M. Z.* Accounts Chem. Res., 1979, v. 12, pp. 282—288.

В реакциях гидроксимеркурирования в водном ТГФ также возможна замена нуклеофила; при этом промежуточный ониевый ион будет атаковаться молекулой воды, а не ацетат-ионом.

1) $Hg(OAc)_2$, $CH_3OH$; 2) $NaBH_4$ → продукт с $OCH_3$

1) $Hg(OAc)_2$, $CH_3COOH$; 2) $NaBH_4$ → продукт с OAc

Таким образом, достаточно заменить растворитель, чтобы в корне поменять химическую селективность реакции гидроксимеркурирования. Использование метанола, а затем борогидрида натрия для удаления ртути приводит к образованию метиловых эфиров. Использование уксусной кислоты в тех же условиях приводит к образованию ацетатов. Таким образом, подбирая растворитель, мы имеем возможность в корне менять направление реакции, получая необходимые продукты.

1) $Hg(OAc)_2$, ROH; 2) $NaBH_4$ → продукт с OR

R = H, $CH_3$, $C(O)CH_3$

## 6. Присоединение к напряженным олефинам: *цис*-присоединение

В том случае, когда субстратом в $Ad_E$-реакции присоединения является напряженный олефин, как правило, происходит преимущественное образование продуктов *цис*-, а не *транс*-присоединения. Сравним поведение циклогексена, норборнена и бицикло[2,1,1]гексена в реакциях присоединения ацетата ртути и дейтерированной соляной кислоты.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $Hg(OAc)_2$ | *транс* | *цис* | *цис* |
| DCl | *транс* | *цис* | *цис* |

Стереохимия реакции электрофильного присоединения к норборнену большинства реагентов соответствует *цис*-присоединению. В некоторых случаях происходит перегруппировка (Вагнера — Меервейна) промежуточного карбокатиона, образующегося в результате раскрытия ониевого иона.

Сравним *цис*- и *транс*-присоединение к напряженным циклам. Нестабильность исходного состояния приводит к увеличению способности соединения вступать в реакции электрофильного присоединения, приводящие к образованию продуктов *цис*- и *транс*-присоединения, так как благодаря напряжению в цикле энергия исходного состояния выше энергии переходного состояния.

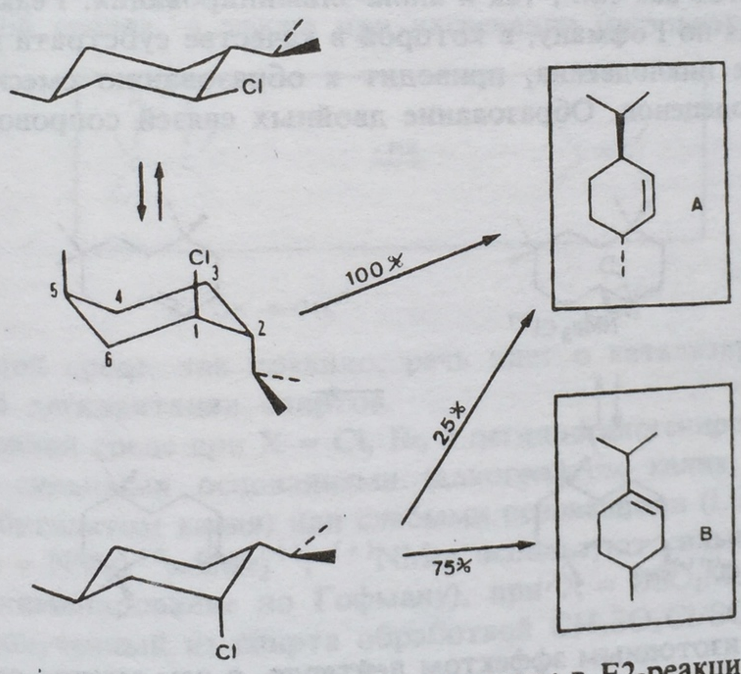
Преимущественное образование продуктов *цис*-присоединения к напряженным циклам можно объяснить меньшей стабильностью переходного *транс*-состояния по сравнению с *цис*-состоянием

| | *цис, экзо* | *транс* | Продукты перегруппировки |
|---|---|---|---|
| $CH_3COOD$ | 95 | 0 | 5 |
| DCl | 60 | 0 | 40 |
| $DBr(D_2O)$ | 48 | 0 | 52 |
| $Hg(OAc)_2$ | 100 | 0 | 0 |
| $Tl(OAc)_3$ | 100 | 0 | 0 |
| NOCl | 100 | 0 | 0 |

**Литература** *Traylor T. G.* Accounts Chem. Res., 1969, v. 2, pp. 152—160.

## 7. Стереохимия реакций бимолекулярного элиминирования

При осуществлении E2-реакции элиминирования исходят преимущественно из субстратов, обладающих *анти*-перипланарной конфигурацией. Так, например, для ментилхлорида наиболее низкой по энергии будет такая конформация, в которой группы Me, *изо*-Pr, Cl находятся в экваториальном положении, которое исключает *анти*-перипланарное элиминирование. *анти*-Элиминирование может происходить только из такой конформации, в которой все три заместителя расположены аксиально. Напротив, для неоментилхлорида наиболее стабильна та конформация, в которой хлор находится в аксиальном положении. Установлено, что E2-реакции элиминирования протекают значительно быстрее для неоментилхлорида, чем для ментилхлорида. Из неоментилхлорида образуется преимущественно олефин B в соответствии с правилом Зайцева; соотношение B/A = 3, т. е. образуется наиболее замещенный олефин.




В том случае, когда исходным соединением в E2-реакции элиминирования является ментилхлорид, реакция протекает значительно медленнее. При этом продукты образуются против правила Зайцева, так как атом хлора находится в аксиальном положении, а аксиальный водород находится только при C(6), так что двугранный угол H—C—C—Cl составляет 180°.

Отметим также, что E2-реакции элиминирования в ряде случаев приводят к преимущественному образованию продуктов *син*-конфи-

11 Зак. 176

гурации. Часто это обусловлено тем, что образование продуктов *анти*-элиминирования невозможно в силу строения исходного соединения. Для указанного ниже бромида (производного норборнана) атом дейтерия отсутствует в 94% полученного норборнена.

Литература. *Hughes, Ingold. Rose.* J. Chem. Soc., 1953, p. 3839.
*Kwart, Takeshita, Nyce.* J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 2606.

Для средних и больших циклов E2-реакции приводят к образованию продуктов как *син*-, так и *анти*-элиминирования. Реакция элиминирования по Гофману, в которой в качестве субстрата выбрано производное циклодекана, приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-циклодеценов. Образование двойных связей сопровождается

первичным изотопным эффектом дейтерия, о чем можно судить по присутствию дейтерия. Напротив, если дейтерий находится при соседнем углеродном атоме в *цис*-положении по отношению к уходящей триметиламинной группе, образование олефинов протекает без изотопного эффекта. Таким образом, результаты изотопного эффекта в E2-реакции элиминирования свидетельствуют о том, что отрывается только *транс*-водородный атом по отношению к уходящей группе, так как в результате реакции образуется либо *цис*-,

либо *транс*-изомер, т. е.

(олефин) *цис*-изомер ↔ *анти*-элиминирование
*транс*-изомер ↔ *син*-элиминирование

Наличие ионных пар также может приводить к тому, что протекает *син*-элиминирование, однако обсуждение этого факта ввергнет нас в длинную дискуссию.

**Литература.** *Sicher, Zavada, Krupicka*. Tetrahedron Zett., 1966, p. 1619.
*Sicher, Zavada*. Coll. Crech. Chem. Comm., 1967, v. 32, p. 2122.
*Sicher, Zavada*. Coll. Crech. Chem. Comm., 1967, v. 32, p. 3701.

## 8. Виды β-элиминирования

Реакцию отщепления молекулы HX и образования олефина, в котором между соседними углеродными атомами, связанными с атомами H и X, возникает двойная связь, можно провести в кислой и основной средах, а также при нагревании (пиролиз):

H X
C—C $\xrightarrow{-HX}$ C=C

$X = OH \rightarrow OH_2^{(+)}$ AH

а. В кислой среде, как правило, речь идет о катализируемой кислотой дегидратации спиртов.

б. В основной среде при X = Cl, Br, I дегидрогалогенирование проводят сильными основаниями (алкоголятом калия, например *трет*-бутилатом калия) или слабыми основаниями (LiX/ДМФА), при $X = NMe_3^{(+)}$, $SMe_2^{(+)}$, $^{(+)}NMe_2$ используют сильное основание (элиминирование по Гофману), при $X = OSO_2Mes$ (мезитилат, полученный из спирта обработкой $CH_3SO_2Cl/SO_2$) используют слабое основание.

X = Cl, Br, I
$= NMe_3^{(+)}$, $N^{(+)}(O^{(-)})Me_2$, $SMe_2^{(+)}$ :B
$= OH \rightarrow O-SO_2-O-SO_2-CH_3$

в. Гидролизом сложных эфиров или тиоэфиров.

$$X = O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R,\quad O\overset{S}{\overset{\|}{C}}R \qquad \Delta$$

а. *Как избежать карбокатионных перегруппировок в кислой среде?* В тех случаях, когда карбокатион получен отщеплением группы $OH_2^{(+)}$, возможна миграция соседней связи С—С. Для того, чтобы этого избежать, в качестве растворителя используют диметилсульфоксид, а также проводят реакцию в жестких условиях, как правило, 16 ч при 160 °С. Этот метод весьма эффективен: так, например, в приведенной ниже реакции образуется лишь 4% пинакона, являющегося продуктом перегруппировки, и 85% требуемого продукта.

OH
OH
+
O

Литература. *Traynelis V. J., Hergenrother W. L. et al.* J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 2377; 1964, v. 29, p. 123.

б. *Элиминирование по Гофману.* Исходными соединениями для этой реакции служат легко доступные амины. На первой стадии получают четвертичную аммониевую соль, метилируя амин метилиодидом, взятым в избытке. Образовавшуюся соль нагревают в присутствии гидроксида серебра, катализирующего замену противоиона $I^{(-)}$ на $HO^{(-)}$; при этом образуется основание, способное вступать в реакцию элиминирования. Этим методом, исходя из *н*-гексиламина с хорошим выходом (60%), можно получить *н*-гексен.

$NH_2$
MeI
$I^{(-)}$
(+)
N
$Ag_2O$ $H_2O$
$OH^{(-)}$
(+)
N
Δ
+ $NMe_3$

Элиминирование по Гофману представляет собой бимолекулярную E2-реакцию, на первой стадии которой отщепляется протон (при помощи основания), а затем от катиона аммония — нейтральная молекула триметиламина, являющаяся уходящей группой.

Реакция элиминирования по Гофману обладает высокой региоселективностью. Преимущественно образуется **наименее замещенный олефин** (т. е. наименее стабильный, в термодинамических терминах). Так, например, исходя из указанной ниже соли аммония, образуются пентен-1 и пентен-2 в соотношении 94:6.

Элиминирование по Гофману является также и стереоселективной реакцией, поскольку протон и уходящая группа находятся в *анти*-перипланарном положении. *трео*-Изомер дает E-олефин, а *эритро*-изомер приводит к образованию Z-олефина (но в 57 раз медленнее). Олефин последней конфигурации образуется при *анти*-перипланарном элиминировании; при этом происходит дестабилизирующее *гош*-взаимодействие двух фенильных групп (Ph, Ph), возможное только в *эритро*-изомере.

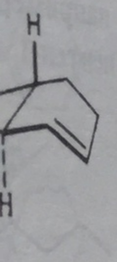
**Литература.** *Cram D. J., Greene F. D., De Puy C. H.* J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 790.

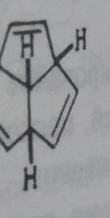
При этерификации спиртов при помощи $H_3CSO_3$ — SOCl уходящей группой X является $OSO_2Mes$, что делает возможным протекание элиминирования по Гофману, но требует использования слабого основания типа 2,4,6-триметилпиридина или коллидина.

в. *Пиролиз эфиров и тиоэфиров*. Движущей силой этой реакции является отщепление нейтральной молекулы (RCOOH, $CO_2$, O=C=S). Гексаатомное переходное состояние, обладающее шестью электронами, представляет собой цикл и формально соответствует правилу Дьюара — Циммермана. Механизм этой реакции (обозначим его Ei) представляет собой *син*-перипланарное элиминирование.

Обе приведенные на схемах реакции протекают с выходом 65% на поверхности стеклянных шариков в газовой фазе при температуре 450 и 230 °С соответственно. Во втором случае целевое соединение образуется благодаря возможности стабилизации ароматического типа за счет взаимодействия трех двойных связей C=C (эта стабилизация оказалась очень слабой).

**Литература.** *Hückel W., Rücker D.* Liebigs Ann., 1963, Bd. 666, S. 30.
*Paquette L. A., Lavrik P. B., Sommerville R. H.* J. Org. Chem., 1977, v. 42, p. 2659.





# Глава 12

# ПЕРЕГРУППИРОВКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. ПРЕВРАЩЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОЛЕФИНЫ ПО РЕАКЦИИ ВИТТИГА

В многостадийном синтезе общий выход представляет собой произведение выходов на всех стадиях. Вследствие этого многостадийный синтез всегда приводит к низким выходам. С этой точки зрения большими преимуществами обладает согласованный синтез, когда целевая молекула мысленно делится на несколько фрагментов (максимум три—четыре), которые соединяются в процессе синтеза. Реакция Виттига является одним из наиболее часто применяемых синтезов такого типа; кроме того, это одна из немногих значительных реакций, открытых за последние 40 лет. Эта реакция стоит в одном ряду с такими реакциями, как реакция Дарзана и другие замечательные реакции органической химии.

## 1. Второй тип реакций присоединения-фрагментации

В начале этой книги мы уже рассмотрели первый тип реакций присоединения-фрагментации, представляющих собой атаку нуклеофила по карбонильной группе, несущей нуклеофуг X. За стадией присоединения следует отщепление уходящей группы $X^{(-)}$.

В том случае, когда потенциальный нуклеофуг X связан с нуклеофилом, говорят о втором типе реакций присоединения-фрагментации. На первой стадии происходит присоединение нуклеофила по электрофильному атому углерода карбонильной группы, при этом отрицательный заряд локализуется на концевом атоме кислорода.

На второй стадии отрицательно заряженный атом кислорода атакует группу Nu, непосредственно связанную с нуклеофугом X.

«Медленное накопление незначительных эффектов всегда приводит к нарушению равновесия, новому временному равновесию и новому этапу.»

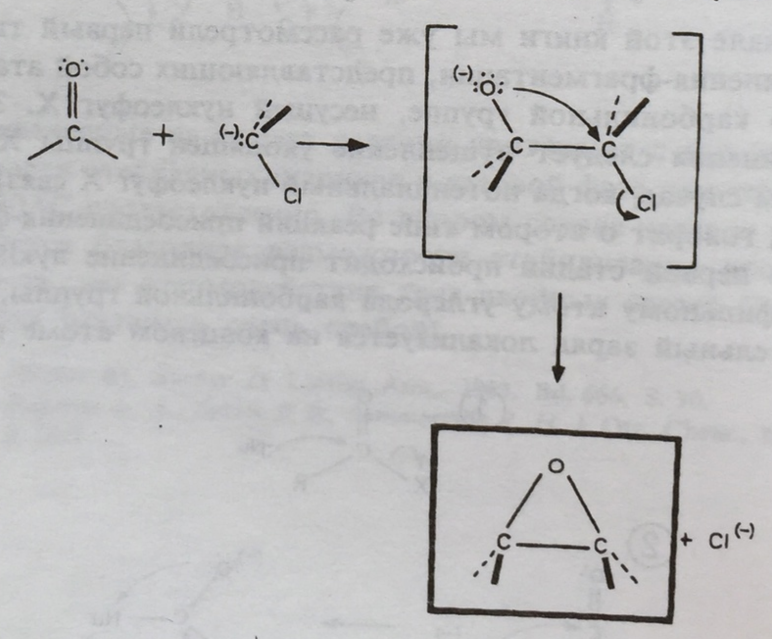
*Р. Рюйер*. Заметки о философии строения, 1930.

## 2. Реакция Дарзана

«На современном этапе развития химической науки открытие не может произойти чисто случайно.»

*Дарзан, 1912*

Реакция Дарзана может служить ярким примером реакций присоединения-фрагментации второго типа; осуществление этого синтеза сделало возможным открытие таких процессов, как реакция Виттига. Нуклеофилом в этой реакции является карбанион, несущий атом хлора, т. е. будущий нуклеофуг. За стадией присоединения следует фрагментация. Происходит внутримолекулярная $S_N2$-атака отрицательно заряженного кислорода по атому углерода, связанному с атомом хлора, в результате чего образуется эпоксид, представляющий собой малый напряженный цикл. При этом происходит обращение конфигурации атома углерода, несущего хлор.




**Литература.** *Darzens G.* C.R. Ac. Sci. Paris, 1904, v. 139, p. 1214; 1905, v. 141, p. 766; 1906, v. 142, pp. 214, 714; 1907, v. 144, p. 123; 1907, v. 145, p. 1342.

### 3. Дарзан — один из великих политехников

Жорж Август Дарзан родился 12 июля 1867 г. в Москве. Семья переехала из Франции в Москву, где жили двоюродные сестры отца, еще со времен войны с Наполеоном. Отец Жоржа Рудольф Дарзан занимался торговыми операциями между Россией и Францией.

В 13 лет Жорж Дарзан поступил учиться в колледж Святой Барбары в Париже, а затем продолжил свое образование в Политехнической школе, окончил ее в 1886 г., однако впоследствии вновь в нее вернулся, уже в качестве преподавателя химии (1913—1937). В девятом классе Дарзан всерьез увлекся астрономией, но плохое зрение и необходимость носить очки не позволили ему сделать астрономию своей профессией.

Тогда Дарзан занялся химией. Его преподаватель Гримо в Политехнической школе (1886—1888) был одним из тех редких химиков-органиков во Франции, который невзирая на запрет Марселена Бертло читал на своих лекциях атомную теорию. Впоследствии сам Дарзан писал, что именно атомно-молекулярное учение, усовершенствованное школой Вюрца, увлекло его, и он начал свои исследования в области органической химии [1]. С 1888 по 1897 г. Дарзан работал препаратором в лаборатории Гримо в Политехнической школе.

Дарзан, как и Гримо, был сторонником Дрейфуса в нашумевшем деле Дрейфуса, что требовало большого мужества и независимого образа мыслей в той среде, которая их окружала*.

Казалось, что даже в последнее десятилетие прошлого века Дарзан все еще не выбрал свою будущую профессию: он занимается математикой, физикой и одновременно получает медицинское образование. В 1890 г. он начинает практиковать в больницах Парижа и защищает диссертацию по медицине в 1899 г.

В конце века Дарзан активно занимается всеми науками. В 1897 г. он становится директором научно-исследовательской лаборатории в знаменитой парфюмерной фирме «Пивэ», где и работает до 1920 г. Одновременно предметом его увлечения становится «биология под микроскопом». В начале своей карьеры еще до окончательного выбора профессии Дарзан публикует свою теорию воспри-

* Политехническая школа традиционно относится к ведению Военного министерства. Студенты носят форму, включая шпагу и треуголку (для юношей). Школа участвует в военных парадах (например, в день 14 июля), весьма популярных во Франции и т. д. — *Прим. ред.*

ятия цвета глазом (1895) [2]. Дарзан увлекается автомобилями. Его брат Рудольф организует первые автогонки, в которых он принимает участие. С 1890 по 1910 г. Жорж Дарзан конструирует модели и реализует три-четыре небольшие серии автомобилей (6—10 экземпляров). По проекту Дарзана был удлинен ход поршня в цилиндре двигателя, использованы шарикоподшипники в ступице колеса, что вызвало недоверие Луи Рено («ты ошибаешься, подшипники не годятся, ничто не может сравниться с гладкой ступицей»); он настаивал на том, чтобы диаметр всех четырех колес был одинаковым.

В тех случаях, когда Дарзан занимался изобретательством, он подходил к нему как ученый. Прелог считал, что ученые делятся на четыре типа: улучшающие уже существующие вещи, дающие общее объяснение ряду фактов, авторы открытий, изобретатели. Дарзан бесспорно относился к последнему типу.

Касаясь своих открытий в химии, сам Дарзан так описывал общий метод замещения $-OH \rightarrow -Cl$.

«... Чтобы получить α-хлорпропионовый эфир, сначала необходимо заместить гидроксильную группу на хлор. Этот процесс проводят при помощи хлористого тионила в присутствии основания; именно этот агент используют для замещения в таких молекулах, как терпеновые спирты и стеролы» [2]. Сделанное Дарзаном в области парфюмерии также свидетельствует о его таланте изобретателя. Фирме «Пивэ» он предложил духи «Floramye» и «Trèfle Incarnat», а фирмам «Греновиль» (1921—1924) и «Диор» (1926—1931) — способ производства различных синтетических мускусов. Замечательное изобретение делает Дарзан и в области изготовления взрывчатых веществ во время первой мировой войны: он разрабатывает и реализует способ производства пикриновой кислоты из анилина. Эта технология, применявшаяся с конца 1914 г., во время битвы на Марне позволила увеличить мощность взрывательных устройств. На протяжении всей войны в Научный комитет по пороху и взрывам регулярно приходила корреспонденция от Дарзана с описанием его изобретений.

Основной вклад, сделанный Дарзаном в развитие химии, — реакция, носящая его имя. Благодаря открытию этой реакции он стал наиболее крупным французским химиком-органиком первой половины двадцатого века. Реакция Дарзана предвосхитила реакцию Виттига и Кори — Чайковского, сделала доступными для исследования ряд соединений, например эпоксиды, получила широкое применение. Сам Дарзан без ложной скромности так оценивает свое изобретение:

«Дарзаном были предприняты исследования, целью которых

было найти простой метод получения альдегидов и кетонов, сделав их легкодоступными; эту работу он активно продолжал все последние годы (конец сороковых годов). В период с 1904 г. им был открыт универсальный метод глицидного синтеза соединений двух важнейших классов, ставший классическим и носящий его имя. Этот синтез представляет собой конденсацию α-хлорэфира и кетона или альдегида в присутствии этилата или амида натрия. Таким образом получают глицидные эфиры, которые легко омыляются в соответствующие кислоты. Последние в свою очередь при перегонке разлагаются с образованием новых альдегидов или кетонов. Этот метод позволил сделать легко доступными самые различные альдегиды и кетоны в самых разных областях органической химии» [2].

В конце мы приведем несколько фраз, написанных самим Дарзаном, которые доказывают, что научная философия Дарзана стремилась к обобщению; это было привито ему политехническим образованием:

«В силу убеждения, что химия сильно выиграла бы, если бы располагала общими методами решения стоящих перед ней многочисленных проблем, которые скорее различаются своими частностями, а не своей природой, мне хотелось посвятить себя именно исследованиям такого рода. В дальнейшем мы убедимся, что множество моих работ имело своей целью именно открытие некоторых общих методов, которые успешно служат химикам примерно так же, как служат математикам их формулы» [1].

«Каждый раз наибольшего успеха достигают тогда, когда удается ввести в органическую химию новый минеральный реагент» [2].

**Литература.** 1. Recherches et travaux scientifiques de M. Georges Darzens, J. Dumoulin, Paris, 1912 (notice à l'appui de sa candidature au poste de professeur de chimie à l'Ecole polytechnique).
Note sur les travaux scientifiques de Mr. G. Darzens, manuscript non daté, env. 1949, aimablement communiqué par le Dr. Jean Jacques.
2. Письмо М. Клода Дарзана от 24 ноября 1987 г., а также другие документы, в том числе и биографические записи М. Жоржа Дарзана (1900—1978 гг.), другого сына великого ученого.

## 4. Обобщение и модернизация метода

В общем случае в качестве карбаниона используют $^{(-)}CR^1R^2X$, где X — какой-либо нуклеофуг.

Модернизация реакции заключается в том, что в качестве нуклеофуга берут положительно заряженную группу $X^{(+)}$, чтобы высвободившаяся частица X в момент фрагментации представляла собой нейтральную молекулу.

Наиболее удачно протекает реакция, в которой уходящей группой является диметилсульфид $SMe_2$ или диметилсульфоксид $OSMe_2$; ее называют реакцией Кори — Чайковского.

**Литература.** *Corey E. J., Chaykovsky M.* J. Am. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 1353.

## 5. Стереоселективность реакции Кори — Чайковского

В качестве модельного соединения выберем 4-*трет*-бутилциклогексанон, у которого *трет*-бутильная группа находится в экваториальном положении, и добавим к нему реагент Кори — Чайковского $Me_2S(O)CH_2^{(-)}$

Стадия присоединения обратима. Реагент Кори — Чайковского подходит к молекуле 4-*трет*-бутилциклогексанона по одну из сторон от плоскости карбонильной группы; в этом случае аксиальное присоединение невозможно. Наличие аксиальных связей C(3)—H и C(5)—H не позволяет потенциальной уходящей группе $Me_2SO$ ориентировать рвущуюся связь C—S *анти*-перипланарно по отношению к связи O—C в соответствии со стереоэлектронным критерием для $S_N2$-реакции.

При экваториальном присоединении стерический эффект способствует приведенному выше на рисунке расположению групп, а так-

же отщеплению нейтральной молекулы диметилсульфоксида. Таким образом удается стереоспецифично получить только один эпоксид при экваториальном атоме углерода (кислород расположен аксиально). Получение полярных соединений (илид серы) можно осуществить путем метилирования диметилсульфоксида метилиодидом с последующим отщеплением одного из девяти протонов сильным основанием типа гидрида натрия.

$$Me_3\overset{(+)}{S}OI^{(-)} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{Na^{(+)}H^{(-)}} Me_2\overset{(+)}{S}O(\overset{(-)}{C}H_2) + Na^{(+)}I^{(-)} + H_2$$

## 6. Реакция Виттига

В реакции Виттига карбонильная группа O=Cab превращается в этиленовую $R^1R^2C{=}Cab$. Движущей силой этой реакции является образование фосфоранов $O{=}PR_3$, так как энергия связи P—O весьма велика (108 ккал/моль).

$$(a)(b)C{=}O + Ph_3P{=}C(R^1)(R^2) \longrightarrow (a)(b)C{=}C(R^1)(R^2) + O{=}PPh_3$$

Реактив Виттига получить легко. В наиболее распространенном способе в качестве исходного соединения берут трифенилфосфин, присоединение метилбромида к которому по $S_N2$-реакции приводит к образованию соли фосфония (катион фосфония аналогичен катиону аммония). Отщепление от метильной группы одного из протонов с достаточно кислыми свойствами благодаря присутствию акцепторной группы $Ph_3P^{(+)}$ осуществляют при помощи сильного основания типа *н*-бутиллития.

$$Ph_3P\!: + H_3C{-}Br \longrightarrow Ph_3\overset{(+)}{P}{-}CH_3\ Br^{(-)}$$

$$\downarrow \text{ТГФ}\quad Bu^{(-)}Li^{(+)}$$

$$\boxed{Ph_3\overset{(+)}{P}{-}\overset{(-)}{C}H_2 \longleftrightarrow Ph_3P{=}CH_2}$$

Таким образом можно получить наиболее простой реагент Виттига ($R^1 = R^2 = H$), который стабилизируется за счет резонанса двух форм: без разделения зарядов (иленовая форма) P=C и полярной формы $P^{(+)}-C^{(-)}$ (илидная форма).

**Литература.** *Wittig G.* Angew. Chem., 1980, v. 92, p. 671.

Рассмотрим реакцию Виттига с точки зрения зарядового и орбитального контроля (см. схему на след стр.). В первом случае в параллельных плоскостях расположим два противоположно заряженных диполя: карбонильное соединение и реагент Виттига (здесь мы их оба рассматриваем в предельной илидной форме).

Центры, между которыми существует кулоновское притяжение, образуют новые связи O—P и C—C, что приводит к возникновению четырехчленного цикла, содержащего фосфор, при расщеплении которого на олефин и трифенилфосфиноксид выделяется тепло.

$Ph_3\overset{(+)}{P}—\overset{(-)}{C}R^1R^2$

$\overset{(-)}{O}—\overset{(+)}{C}(a)(b)$

↓

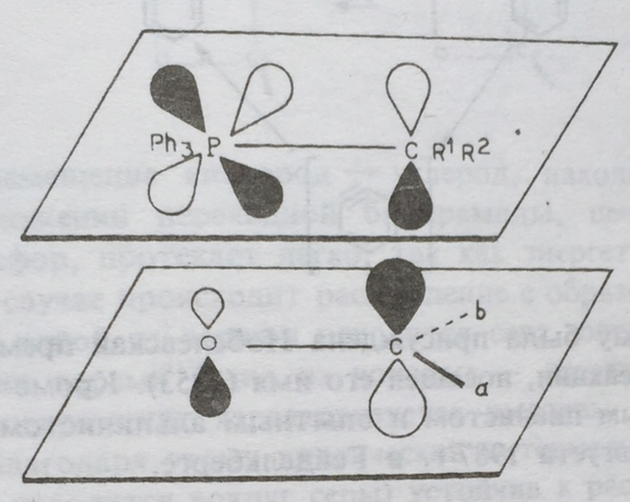
$Ph_3P—C(R^1)(R^2)$ / $O—C(a)(b)$

↓

$Ph_3P{=}O$ + $R^1R^2C{=}C(a)(b)$

Обратимся теперь к орбитальному описанию реакции Виттига. Для этого расположим иленовую форму реагента Виттига и карбонильную группу в двух параллельных плоскостях. Иленовая форма реагента Виттига содержит π-связь фосфор—углерод, образовавшуюся за счет бокового перекрывания *d*-орбитали атома фосфора и

*p*-орбитали атома углерода. Квантовые расчеты показали, что основное двухэлектронное взаимодействие происходит между граничными орбиталями: ВЗМО реагента Виттига и НВМО карбонильной группы. Для переходного состояния при образовании новой углерод-углеродной связи величина интеграла перекрывания составляет порядка 0,2.




Таким образом, циклоприсоединение двух партнеров (формально процесс $2\pi_s + 2\pi_s$) как реакция, обратная циклообращению, становится разрешенным согласованным процессом.

**Литература.** *Volatron F., Eisenstein O.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 1—14.

## 7. Георг Виттиг

Георг Виттиг родился в 1897 г. в Берлине. Докторскую диссертацию он защитил в Марбургском университете под руководством фон Овера в 1923 г. Виттиг занимал должности профессора в Брауншвейге (1932), Фрайбурге (1937), Тюбингене (1944), Гейдельберге (1956).

Георг Виттиг является одним из основателей металлоорганической химии. Еще в 1931 г. он начал использовать фениллитий (который называл палочкой-выручалочкой), а в 1942 г. открыл дегидробензол: при обработке хлорбензола сильным основанием образовывался фенол. Казалось бы, что мы имеем дело с обычным нуклеофильным замещением, однако в том случае, когда исходным соединением был хлорбензол с меченым атомом углерода, несущим хлор, часть фенола в продуктах реакции содержала гидроксильную группу, связанную с атомом углерода, соседним с меченым. Это

можно объяснить образованием ацетиленового интермедиата — «бензина» — родоначальника класса реагентов, называемых аринами.

$$C_6H_5Cl \xrightarrow{OH^-} [C_6H_4] \rightarrow C_6H_5OH$$

В 1979 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии за открытие реакции, носящей его имя (1953). Кроме того, Виттиг был прекрасным пианистом и опытным альпинистом. Георг Виттиг умер 26 августа 1987 г. в Гейдельберге.

**Литература.** *Shaw R. A.* Chem. in Britain, 1988, v. 24, p. 63.

### 8. Причины образования различных продуктов в реакциях Виттига и Кори — Чайковского

Мы уже отмечали, что существуют различия между реакцией Виттига, в результате которой образуется олефин, и реакцией Кори — Чайковского, приводящей к образованию эпоксида. Почему илид серы и илид фосфора проявляют различную реакционноспособность?

$$O{=}C\langle \; + \; \rangle\overset{(+)}{P}{-}\overset{(-)}{C}R_2 \xrightarrow{W} O{=}P\langle \; + \; \rangle C{=}C\langle^{R}_{R}$$

$$O{=}C\langle \; + \; Me_2\overset{(+)}{S}{-}\overset{(-)}{C}R_2 \xrightarrow{C-C} Me_2S \; + \; \text{(эпоксид: } O{-}C{-}CR_2)$$

Образование различных продуктов определяется как кинетическими, так и термодинамическими факторами. И в той и в другой реакции образуются продукты, обладающие максимальной термодинамической стабильностью: фосфиноксид в реакции Виттига и

диметилсульфид (или диметилсульфоксид) в реакции Кори — Чайковского. В обеих реакциях в качестве интермедиата образуется четырехчленный цикл. Если фосфор занимает одну из вершин, необходимое перемещение кислород → углерод, находящийся в апикальном положении переходной бипирамиды, центром которой является фосфор, протекает легко, так как энергетический барьер мал; в этом случае происходит расщепление с образованием олефина. Когда в одной из вершин находится сера, окруженная пятью электронными парами (одна из которых — несвязывающая), подобное псевдовращение характеризуется высоким энергетическим барьером. Благодаря этому циклический интермедиат (переходная бипирамида находится вокруг серы) устойчив к расщеплению, при котором единственным нуклеофугом служил бы карбанион. Вместо этого происходит разрыв связи сера—кислород, и тогда отрицательно заряженный кислород может атаковать углерод с последующим разрывом связи углерод—сера.

**Литература.** *Volatron F., Eisenstein O.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 1—14.

## 9. Разновидность реакции Виттига: олефинирование по Петерсону

Реакция Виттига не подходит для получения фосфиноксидов $R_3P{=}O$, так как сложно выделять и очищать продукты реакции. Петерсон предложил заменить илид фосфора силильным карбонионом, обеспечив таким образом дополнительную стабилизацию. Силильный карбанион можно получить при помощи сильных оснований типа RLi, RMgCl и т. п. Карбанион присоединяется по карбонильной группе. Замещение катиона металла протоном в свою очередь приводит к образованию спирта. Отщепление триметилсилильной группы протекает легко, как правило, либо под воздействием разбавленной плавиковой кислоты, либо оснований KH, NaH, NaF. Таким способом можно получить целевой олефин. Побочным

12 Зак. 176

продуктом этой реакции является весьма летучий триметилсилиловый спирт, который легко отделяется.

$$Si(CH_3)_4 \xrightarrow{RLi} (CH_3)_3Si-CH_2^{(-)}Li^{(+)}$$

$$R^1R^2C{=}O + (CH_3)_3Si-CH_2^{(-)}Li^{(+)} \longrightarrow R^1R^2C(O^{(-)}Li^{(+)})-CH_2-Si(CH_3)_3 \xrightarrow{H^{(+)}} R^1R^2C(OH)-CH_2Si(CH_3)_3$$

$$R^1R^2C(OH)-CH_2Si(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{или } F^{(-)}]{H^{(+)}; \text{ основание}} R^1R^2C{=}CH_2 + HOSi(CH_3)_3$$

Иногда удобно получать комплекс силильного карбаниона с RLi или $CeCl_3$, чтобы избежать влияния слишком высокой основности и химической неселективности литийорганических соединений. Церийорганические реактивы «$RCeCl_2$» обладают замечательными нуклеофильными свойствами в реакциях присоединения по карбонильной группе.

**Литература.** *Peterson D. J.* J. Ogr. Chem., 1968, v. 33, p. 780; Organometal. Chem. Rev. A., 1972, v. 7, p. 295.
*Chan T. H.* Accounts Chem. Res., 1977, v. 10, p. 442.
*Johnson C. R., Tait B. D.* J. Org. Chem., 1987, v. 52, p. 281—283.

Для изображенного ниже бициклического кетона, карбонильная группа которого труднодоступна из-за стерических препятствий, не удается провести олефинизацию по Виттигу, тогда как олефинизация по Петерсону, менее чувствительная к стерическим препятствиям, протекает гладко; таким образом можно получить $\beta$-горгонен с выходом 15%. Последний является природным соединением, которое выделяют из *Pseudopteragorgia americana*, произрастающего на Бермудских островах и на рифах Флориды.

**Литература.** *Boekman R. K., Jr., Silver S. M.* Tetrahedron Lett., 1973, p. 3497.

# Глава 13

# ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Наибольшее восхищение вызывают синтезы, на ключевой стадии которых по крайней мере на бумаге происходит полная перестройка атомов, называемая перегруппировкой. Именно на открытие таких перегруппировок направлен творческий гений химиков-органиков.

В этой главе мы ограничимся рассмотрением нескольких наиболее простых и наиболее распространенных перегруппировок.

## 1. Терминология и определения

Ограничимся весьма кратким, хотя и достаточно общим определением, согласно которому перегруппировка — это реакция, сопровождающаяся изменением порядка связей, иными словами изменением углеводородного скелета. Общепринятое определение более детально, но мы не считаем необходимым дальнейшее уточнение понятия. Это понятие, как правило, применяется для всех реакций, связанных с каким-либо изменением структуры. Согласно ему, процессы изомеризации, реакции замещения или изменения функциональной группы, сопряженные с образованием или разрывом непосредственно той связи, по которой идет реакция, не могут считаться перегруппировками, т. е., если заместитель точно встает на место уходящей группы, реакция не относится к перегруппировкам.

Литература. Словарь терминов физической организации химии (IUPAC), Французское химическое общество. L'Actualite Chimique, дополнения, июнь—июль 1985.

## 2. 1,2-Переход в карбокатионах

Причина многих перегруппировок — дефицит электронной плотности, в результате которого происходит миграция соседней группы с целью ее компенсации. Примером подобного изменения структуры может служить 1,2-переход в карбокатионах Вагнера—

Меервейна. В результате гетеролитического разрыва связи C—Y, где Y — уходящая группа, атом углерода C(1) приобретает положительный заряд. В результате происходит согласованное или двухстадийное перемещение $\sigma$-связи C—R при атоме углерода C(2) к атому углерода C(1) (где R — водород, алкильная или арильная группа).

Тогда положительный заряд переходит на атом углерода C(2); при этом происходит отщепление протона или присоединение ну- клеофила $Nu^{(-)}$, в результате чего карбокатион становится ней- тральной молекулой. Было отмечено, что, как правило, мигрирую- щая связь C(2)—R находится в *анти*-перипланарном положении по отношению к связи C(1)—Y и уходящей группе. Так как реакция ча- ще всего протекает не синхронно, а в две стадии, геометрические требования менее строги: достаточно того, чтобы связь C(2)—R была копланарна с осью $z$ вакантной $2p_z$-орбитали атома C(1), что соответствует принципу максимального перекрывания дважды вы- рожденного и $2p$-вакантного уровней.

Типичным примером 1,2-перехода в карбокатионах является пи- наколиновая перегруппировка. Изображенный на рисунке гликоль или пинакон (содержит четыре метильные группы) протонируется

кислотой. Образовавшийся карбокатион, несущий положительный заряд на атоме углерода C(1), стабилизируется за счет перехода метильной группы (что более вероятно, чем OH-группы) [связь C=C обладает более низкой энергией, чем связь C=O (85 и 90 ккал/моль соответственно)]. В результате этого становится возможным образование кислоты, соответствующей метилкетону или пинаколину.

Второй пример полностью аналогичен первому (энергия связей C—C и C—H 80 и 100 ккал/моль соответственно). Четвертичный карбокатион, более стабильный, чем вторичный, из которого он образовался за счет 1,2-перехода, отщепляет протон; при этом получается тетраметилэтилен.

Невозможность установления относительной способности к миграции различных групп, можно объяснить различной стабильностью карбокатионов до и после 1,2-перехода. В приведенном примере основной причиной перехода метильной группы, а не водорода является бо́льшая стабильность четвертичного карбаниона. Отметим лишь, что, как правило, происходит предпочтительная миграция арильной группы Ar по сравнению с алкильной R. Среди арильных заместителей способность к миграции можно оценить

следующим образом:

| | |
|---|---|
| *п*-$C_6H_4$—OMe | 500 |
| *п*-$C_6H_4$—Me | 15,7 |
| *м*-$C_6H_4$—Me | 1,95 |
| $C_6H_5$ | 1,00 |
| *п*-$C_6H_4$—Cl | 0,70 |
| *о*-$C_6H_4$—OMe | 0,30 |

**Литература.** *Bachmann, Ferguson.* J. Am. Chem. Soc., 1934, v. 56, p. 2081.
*Acheson R. M.* Accounts Chem. Res., 1977, v. 4, pp. 171—186.

### 3. Перегруппировка Бекмана

Эта реакция имеет большое значение для синтетической органической химии, так как позволяет получать амиды или лактамы (циклические амиды) исходя из кетона. С тех пор как эта реакция была открыта Бекманом, она интенсивно изучается. Перегруппировку Бекмана проводят в следующих условиях:

1) для получения циклических оксимов используют концентрированную серную кислоту при нагревании;
2) при необходимости вести процесс в основной среде, как правило, используют бензолсульфохлорид и NaOH или толуолсульфохлорид в присутствии пиридина при слабом нагревании;
3) однако чаще всего применяют $PCl_5$, реакцию проводят в эфире при 0 °C (т. е. в весьма мягких условиях).

На первой стадии реакции при помощи гидроксиламина из кетона получают оксим, затем проводят непосредственно перегруппировку протонированного оксима в условиях, перечисленных в п. 1, или прибегают к методу 2 или 3, т. е. пытаются улучшить уходящую группу (например, заменой —OH на —OTs).

С точки зрения стереохимии происходит миграция *анти*-перипланарной группы по отношению к уходящей группе при кислороде в оксиме. В приведенном ниже примере для этерификации оксима использовали $PhSO_2Cl$; при этом удалось повысить выход до 95%.

**Литература.** *Donaruma, Heldt W. Z.* Org. React., 1960, v. 11, pp. 1—156.

## 4. Перегруппировка Курциуса

Исходными соединениями для этой реакции служат ацилазиды, легко отщепляющие молекулу азота с образованием **нитренов** — аналогов карбенов, имеющих неподеленную пару на азоте. Подобно карбенам, этот интермедиат обладает дефицитом электронной плотности; его структуру можно описать при помощи 2*p*-вакантной орбитали атома азота. Перегруппировка происходит с целью компенсации недостатка электронной плотности и приводит, как показано на схеме реакции, к образованию изоцианата R—N=C=O, который легко гидрируется до амина с выделением молекулы $CO_2$.

$$RC(=O)-\ddot{N}=\overset{(+)}{N}=\overset{(-)}{\ddot{N}} \longrightarrow \left[ RC(=O)-\ddot{N}: \right] \longrightarrow R-\ddot{N}=C=O \longrightarrow R-NH_2 + CO_2$$

Приведенная ниже в качестве примера реакция представляет собой одну из стадий синтеза эрготамина и является логическим продолжением функциональных перегруппировок ($RCO_2Et \rightarrow RCO_2H \rightarrow$ $\rightarrow RCOCl \rightarrow RCON_3$), ранее описанных в гл. 8.

$$\xrightarrow{PhCH_2OH}$$

**Литература.** *Марч Дж.* Органическая химия. В 4-х т. — М.: Мир, 1987, т. 4, с. 157.
*Hofmann A., Frey A. J., Ott H.* Experientia, 1961, v. 17, p. 206.

## 5. Перегруппировка Байера — Виллигера

Перегруппировка Байера—Виллигера является реакцией окислительного превращения кетонов $R^1COR^2$ в эфиры (или лактоны) $R^1COOR^2$ при помощи надкислот. На первой стадии происходит присоединение нуклеофильной надкислоты по карбонильной группе, в результате чего один из заместителей ($R^1$ или $R^2$) перемещается на наиболее близко расположенный положительно заряженный атом кислорода пероксидной группы. В отсутствие других эффектов, особенно стерического, склонность к миграции убывает в ряду: третичный алкильный заместитель > вторичный алкильный заместитель > бензильная группа > фенильная группа > нормальный алкильный заместитель > метильная группа. Наибольший интерес эта перегруппировка представляет в тех случаях, когда приходится иметь дело с полициклическими соединениями; она позволяет получить лактон, сохраняющий свою первоначальную конфигурацию.

В первом примере карбонильная группа наименее пространственно заслонена с *экзо*-стороны, с которой и происходит присоединение надуксусной кислоты. Затем происходит восстановительное расщепление с последующей регенерацией молекулы уксусной кислоты. Третичный атом C(1), как правило, перемещается к вторичному атому C(2).

Второй из приведенных ниже примеров демонстрирует, насколько сильное влияние могут оказывать стерические факторы. На этот раз наименее пространственно-затрудненной оказывается *эндо*-сторона карбонильной группы. В этом случае мы наблюдаем обратный эффект — происходит преимущественная миграция атома C(2) к атому C(1).

**Литература.** *Emmons W. D., Lucas G. B.* J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 2287.
*Hassall C. H.* Org. React., 1957, v. 9, p. 73.
*Meinwald J., Frauenglass E.* J. Am. Chem. Soc., 1960, v. 82, p. 5235.
*Sauers R. R., Ahearn G. P.* J. Am. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 2759.

## 6. Реакция Рамберга—Беклунда

Эта реакция, открытая пятьдесят лет назад, заключается в получении олефинов, исходя из галогенсульфонов, в основной среде по уравнению:

$$H_3CCH_2SO_2CHXCH_3 \xrightarrow{KOH/H_2O} H_3CCH{=}CHCH_3 + KBr + K_2SO_3$$

Рассмотрим механизм этой реакции. Принято считать, что она протекает в три стадии.

1. Установление равновесия реакции депротонирования сульфона, в результате которого образуется сопряженное основание. Константу равновесия можно выразить следующим образом:

$$K = k_1 / k_{-1}$$

2. На второй стадии происходит образование трехчленного цикла (называемого эписульфоном) в результате атаки карбаниона по атому углерода, связанному с галогеном, являющимся уходящей группой. Эта стадия во многом напоминает реакцию Дарзана (образование эпоксидов, исходя из α-хлорэфиров).
3. На третьей стадии происходит отщепление нейтральной молекулы сернистого ангидрида $SO_2$. Таким образом, ключевая стадия реакции Рамберга—Беклунда представляет собой анионную перегруппировку, в результате которой образуется эписульфон —

неустойчивое промежуточное соединение, разлагающееся с образованием продуктов реакции — целевого олефина.

Изучение изотопного обмена показало, что $k_{-1} \gg k_2$, так как скорость обмена намного выше скорости образования галогенид-иона $X^{(-)}$, причем соотношение $k_{Br}/k_{Cl} = 620$ при 0 °С. Заранее полученные эписульфоны, введенные в реакционную среду, теряют $SO_2$ значительно быстрее, чем происходит отход группы $X^{(-)}$ от α-галогенсульфонов. Таким образом, третья стадия реакции протекает быстро; тогда общую константу скорости реакции можно записать в виде выражения $k_{набл} = Kk_2$.

Как правило, реакция Рамберга—Беклунда приводит к образованию олефинов *цис*-конфигурации (кинетический контроль). Продукты термодинамического контроля (*транс*-олефины) образуются при использовании сильного основания и проведении реакции в слабополярном растворителе (например, *трет*-BuOK в *трет*-BuOH).

Потеря $SO_2$ на самом деле не является согласованным процессом, нарушающим правило Вудворда—Хофмана. Предполагается, что реакция идет через образование пятичленного диоксатиолана-1,3,2 ($Bz = COC_6H_5$).

**Литература.** *Ramberg L., Bäcklund B.* Arkiv. Kemi. Mineral Geol., 1940, Bd. 13a, № 27.

# Глава 14

# ДОНОРНЫЕ СИНТОНЫ

Три последующие главы этой книги посвящены ретросинтетическому анализу. В первой из них даны определения синтонов, а также удобный способ их записи, а затем рассмотрены наиболее важные синтоны — доноры электронов.

## 1. Синтоны — доноры и акцепторы

Часто в реакциях органического синтеза новые углерод-углеродные связи образуются по принципу полярности: центр, несущий частичный отрицательный заряд (**донор электронов**), присоединяется к центру, несущему частичный положительный заряд (**акцептор электронов**). Возникновение ковалентных связей вполне может происходить и без промежуточного образования **свободных** карбанионов или карбокатионов. Однако иногда бывает удобно рассматривать реальную молекулу как результат формального присоединения донорного **синтона** к акцепторному. Таким образом, синтоны представляют собой некие **формальные частицы**, соответствующие реально используемым реагентам. Так, например, метилиодид эквивалентен синтону $CH_3^{(+)}$, тогда как метиллитий $CH_3Li$ эквивалентен синтону $CH_3^{(-)}$. Приведем другой пример. Этилацетат $CH_3COOCH_2CH_3$ эквивалентен акцепторному синтону $CH_3CO^{(+)}$, тогда реакция присоединения-фрагментации (конденсация Кляйзена) представляет собой присоединение какого-либо нуклеофила :Nu к синтону-акцептору $CH_3CO^{(+)}$.

Очень часто для введения функциональной группы в органическом синтезе используют наличие гетероатома в молекуле исходного соединения. Для того, чтобы описать синтон, следует указать, является ли он донором или акцептором, а также число связей, отделяющих гетероатом от рассматриваемого центра. Таким образом, приведенный выше в качестве примера синтон $CH_3CO^{(+)}$ является акцептором и может быть записан в виде $a^1$. Ниже в таблице приведены примеры записи донорных и акцепторных синтонов; ис-

ключение составляют лишь синтоны, не содержащие гетероатомов, — карбанионы $R^{(-)}$ и карбокатионы $R^{(+)}$.

| Синтон | Пример | Соответствующий реагент |
|---|---|---|
| $d^0$ | $CH_3S^{(-)}$ | $CH_3SH$ |
| $d^1$ | $N\equiv C^{(-)}$ | KCN |
| $d^2$ | $H_2C^{(-)}-CHO$ | $CH_3-CHO$ |
| $d^3$ | $^{(-)}C\equiv C-CR^1R^2-NH_2$ | $Li^{(+)(-)}C\equiv CR^1R^2-NH_2$ |
| d (алкил) | $CH_3^{(-)}$ | $LiCH_3$ |
| $a^0$ | $^{(+)}P(CH_3)_2$ | $(H_3C)_2P-Cl$ |
| $a^1$ | $(H_3C)_2C^{(+)}-OH$ | $(H_3C)_2C=O$ |
| $a^2$ | $H_2C^{(+)}-CO-CH_3$ | $Br-CH_2=CO-CH_3$ |
| $a^3$ | $H_2C^{(+)}-CH=C(OR)O^{(-)}$ | $H_2C=CH-COOR$ |
| a (алкил) | $CH_3^{(+)}$ | $(CH_3)_3S^{(+)}Br^{(-)}$ |

**Литература.** *Furhop J., Penzlin G.* Organic Synthesis, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, p. 2.

**Диоксиновая** система представляет собой еще один пример распознавания донорного или акцепторного характера того или иного центра в молекуле. Электрофильный атом C(1) является акцепторным центном типа $a^1$, способным присоединять нуклеофил. Экви-

валентный ему винилог C(3) также представляет собой пример акцептора ($a^3$) в реакции Михаэля. Если провести депротонирование по положению C(4), образуется донорный центр типа $d^4$. Что касается центра C(2), он также представляет собой донорный центр $d^2$, способный взаимодействовать с электрофилом.

Заряд донорного или акцепторного центра можно изменять. Если ввести галоген в метильную группу алкила C(4), то этот центр из донорного ($d^4$) станет акцепторным $a^4$, так как содержит уходящую группу $X^{(-)}$.

Важным используемым на практике свойством диоксиноновой системы является возможность различать две стороны плоскости сопряженной системы благодаря наличию разветвленного заместителя при ацетальном атоме углерода (сандвич между двумя атомами кислорода). Тогда, если R = *трет*-бутил, реакция присоединения по Михаэлю протекает в той полуплоскости, в которой отсут-

ствует объемистый заместитель R: стереоселективность такой реакции очень высока и составляет 95%.

$R_2CuLi$

**Литература.** *Seebach D., Roggo S., Zimmermann J.* Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Bartmann W., Sharpless B. K. (eds.), VCH, Weinheim, 1987, pp. 85—126.

## 2. Алкильные донорные синтоны

Алкильные донорные синтоны — это карбанионы. Напомним, что кислотность связи C—H тем выше, чем выше кратность углерод-углеродной связи: алкины > алкены > насыщенные углеводороды. Соответствующие карбанионы весьма реакционноспособны, так как отрицательный заряд в значительной степени локализован на атоме углерода.

| RH | $pK_a$ |
|---|---|
| $H_3C-CH_3$ | 50 |
| $H_2C=CH_2$ | 49 |
| $HC\equiv CH$ | 25 |

Стабильность карбанионов, полученных из насыщенных углеводородов, в реакциях, проводимых в растворе, изменяется следующим образом; третичные > вторичные > первичные (т. е. противоположная стабильности карбокатионов).

Основным методом получения карбанионов $R^{(-)}$ является металлирование алкилгалогенидов $RX \rightarrow RM$; полученные соединения способны поляризоваться на $R^{(-)}$ и $M^{(+)}$. При необходимости затем можно заменить один металл на другой (трансметаллирование).

Br + 2 Li → Li + LiBr

Cl + 2 Li → Li + LiCl

I + Mg → MgI

MgI + $ZnCl_2$ → ZnCl + MgICl

При помощи сильного основания, например амида натрия, можно оторвать протон от концевого атома углерода, связанного тройной связью с другим атомом углерода. Магнийацетиленовые соединения, как правило, получают путем замещения протона на металл при взаимодействии с алкилмагниевым соединением. Возможно получение ацетиленидов в нейтральной среде при взаимодействии алкина с ацетатом двухвалентного металла, например меди(II) или ртути(II).

$$R{-}C{\equiv}C{-}H + {}^{(-)}NH_2 \rightarrow R{-}C{\equiv}C^{(-)} + NH_3$$
$$R{-}C{\equiv}C{-}H + EtMgBr \rightarrow R{-}C{\equiv}C{-}MgBr + EtH\uparrow$$
$$2R{-}C{\equiv}C{-}H + M(OAc)_2 \rightarrow M({-}C{\equiv}C{-}R)_2 + 2AcOH$$
$$M = Cu,\ Hg$$

### 3. Донорные синтоны $d^1$ с гетероатомами, обладающими *d*-орбиталью

Среди донорных синтонов $d^1$ наибольший интерес представляют синтоны, в которых есть гетероатом с *d*-орбиталью, обладающей соответствующей энергией, для того чтобы стабилизировать заряд карбаниона благодаря взаимодействию типа $p_\pi{-}d_\pi$. Как правило, такими гетероатомами являются кремний, сера и фосфор.

Карбанионы, содержащие в качестве гетероатома кремний, получают при помощи магнийорганических соединений. Кремнийсодержащие карбанионы, полученные при металлировании или последующем трансметаллировании, обладают очень подвижной связью углерод-металл благодаря кулоновскому взаимодействию частичных положительных зарядов, которые несут атомы металла и кремния, т. е. кремнийсодержащий карбанион является активированным.

$$Me_3Si{-}CH_2Cl + Mg \rightarrow Me_3Si{-}CH_2MgCl$$
$$Me_3Si{-}CH_2MgCl + HgCl_2 \rightarrow (Me_3Si{-}CH_2{-})_2Hg$$
$$(Me_3Si{-}CH_2)_2Hg + 2K \rightarrow 2Me_3Si{-}CH_2^{(-)}K^{(+)}$$

Кроме того, если по обе стороны от атома углерода, на котором должен находиться отрицательный заряд, расположены активирующие группы (S, Si, P, Ph и т. п.), при помощи сильного основания типа бутиллития можно оторвать протон. При этом образуется кремнийсодержащий карбанион, стабилизированный за счет делокализации связывающей электронной пары углерода на атомах кремния и серы (в приведенном ниже примере).

$$Me_3Si-CH_2-SMe + н\text{-}BuLi \rightarrow (Me_3Si-CH-SMe)^{(-)}Li^{(+)}$$
$$Me_3Si-CH_2-Ph + н\text{-}BuLi \rightarrow (Me_3Si-CH-Ph)^{(-)}Li^{(+)}$$

**Таким же образом можно депротонировать аллилсилан; образующийся при этом аллильный анион будет стабилизирован. Среди граничных форм наибольший вклад будет вносить та из них, в которой отрицательный заряд находится на атоме углерода, связанном с электроположительным атомом кремния, что и является причиной региоселективности.**

Ph$_3$Si ⇄ Ph$_3$Si
н-BuLi
(−)
Ph$_3$Si Li$^{(+)}$

Литература. *Fleming I.* Organic Silicon Chemistry, in Comprehensive Organic Chemistry, Barton D., Ollis W. D. (eds.), 1979, v. 3, p. 539.

**Перейдем к рассмотрению донорных синтонов d[1], содержащих серу. С одним из них мы уже встречались — это были дитианы [бистиоацетали альдегидов RCHO + HS−(CH$_2$)$_3$−SH], позволяющие обращать полярность углеродного атома. Соответствующий синтон можно записать в виде a[1].**

н-BuLi

**Другой весьма важный реагент — димсил-анион, являющийся сопряженным основанием, соответствующим диметилсульфоксиду (ДМСО), — часто используется в органическом синтезе в качестве растворителя. Димсил-анион можно получить обработкой ДМСО сильным основанием типа гидрида натрия. Образующийся карбанион стабилизируется за счет приведенных на рисунке резонансных форм.**

$$(CH_3)_2S{=}O \xrightarrow{NaH} H_3C{-}S({=}\ddot{O})\,{-}\,CH_2^{(-)}\ Na^{(+)} \longleftrightarrow H_3C{-}S(\ddot{O}^{(-)}){=}CH_2\ Na^{(+)}$$

Димсил-анион часто применяют для получения илида серы. Так, сульфониевый (или сульфоксониевый) катион депротонируется при помощи димсил-аниона, что позволяет получить илид, в котором

$$(CH_3)_3S^{(+)} \xrightarrow{H_3C-S(=O)-CH_2^{(-)}} (CH_3)_2S^{(+)}{-}CH_2^{(-)} \longleftrightarrow (CH_3)_2S{=}CH_2$$

отрицательный заряд находится на атоме углерода, а положительный — на атоме серы. Илидо-иленовый резонанс стабилизирует это соединение (см. гл. 12). Илидные производные сульфониевых катионов обазуются и существуют только при низких температурах. Илиды сульфоксония стабильны и при комнатной температуре.

**Литература.** *Trost B. M.* Sulfur Ylides, Academic Press, New York, 1975.

Третьим большим классом донорных синтонов $d^1$, стабилизированных за счет *d*-орбиталей гетероатомов, являются илиды фосфора. Отметив очевидную аналогию между четвертичными аммониевыми и фосфониевыми солями, напомним, что последние чаще всего получают кватернизацией трифенилфосфина при помощи алкилгалогенидов $XCH_2R$; при этом илид является сопряженным основанием. На самом деле это соединение — гибрид двух граничных форм: илида и илена.

Илиды фосфора применяют в реакции Виттига, которая была рассмотрена в гл. 12.

**Замечание.** Синтоны $d^n$ (где $n > 1$) имеют меньшее значение, чем синтоны $d^1$.

«Это может показаться парадоксальным, но все точные науки одержимы идеей аппроксимации».

*Бертран Рассел.*

# Глава 15

# АКЦЕПТОРНЫЕ СИНТОНЫ

Мы уже рассмотрели несколько наиболее важных синтонов-акцепторов; предметом обсуждения в этой главе станет построение простейшей схемы синтеза тех или иных веществ. Каждый раз при разрыве старых связей и образовании новой связи существуют две возможные схемы: (d + a) или (a + d). Конкретный ответ на вопрос дает цепочка реакций. Если это невозможно, то следует воспользоваться **синтетическими эквивалентами** или **обращением полярности** синтона. В настоящей главе приведены два общих метода: повышение симметрии с целью упрощения всего синтеза и, напротив, снижение симметрии с целью стереоселективного проведения той или иной стадии. Оба этих метода весьма важны.

## 1. Синтоны-акцепторы

Синтоны, представляющие собой алкильные карбокатионы $R^{(+)}$, являются частью класса синтонов типа a. Как правило, их получают, исходя из соответствующих соединений R—X — галогенидов, эфиров сульфокислот (тозилатов, мезитилатов и т. п.). Сульфониевые и оксониевые соли (последние называют солями Меервейна) служат источником карбокатионов; при этом образуются нейтральные молекулы диметилсульфида и диметилового эфира. Кроме того, источником карбокатионов могут быть реагенты, используемые при алкилировании по Фриделю—Крафтсу, например RCl и кислота Льюиса типа $AlCl_3$.

a

$R^{(+)}$ $\quad$ R–X $\quad$ X=Cl, Br, I, OTs, OMs,...

$Me_3S^{(+)}X^{(-)}$

$Me_3O^{(+)}BF_4^{(-)}$

$R^{(+)}AlCl_4^{(-)}$

Синтоны типа $a^1$, как правило, представляют собой кислоты, сопряженные с карбонильными соединениями, или их синтетиче-

ские эквиваленты типа силилового эфира полуацеталя, неспособного к енолизации, а также катионы ацилия, полученные исходя из галогенангидрида кислоты, эфира, ацилирующего агента Фриделя—Крафтса или какого-либо синтетического эквивалента, например ортоформиата $RC(OR')_3$.

X = Cl, OR', OAc, ...

Синтоны класса $a^2$, как правило, получают галогенированием или окислением олефинов или карбонильных соединений. К другому типу синтонов $a^2$ относятся спирты, обладающие уходящей группой при атоме углерода, соседнем с атомом C, связанным с OH-группой, или, что лучше, эпоксиды, которые при раскрытии под воздействием нуклеофила ведут себя так же, как синтоны $a^2$.

X = Br, I, OTs, OMs, ...

Синтоны $a^3$ — типичные акцепторы Михаэля — являются $\alpha,\beta$-ненасыщенными карбонильными соединениями. Производные олефинов с уходящей группой X в аллильном положении представляют собой другой реже используемый тип синтонов $a^3$. Такие соединения стремятся к изомеризации по двойной связи, нарушающей структуру синтона.

Синтоны типа $a^n$, где *n* больше 3, используются редко.

$a^3$

(+)

(+)

X=Cl, Br, I, OTs, OMs,...

**Литература.** *Furhop J., Penzlin G.* Organic Synthesis. Concepts, Methods, Starting Materials, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, p. 16.

## 2. Синтетические эквиваленты

Приведенная ниже частичная классификация органических молекул может быть весьма полезна и позволяет подойти к понятию синтетического эквивалента. Выделим группу молекул, в которых центральный атом углерода (выделен жирным шрифтом) имеет одинаковую формальную степень окисления. Тогда к первому (го-

0

1 C=C

2 R—C≡C  C=**C**=C

3 C=**C**=A

4 A=C=A

$$A = O,\ N,\ S$$
$$F,\ Cl,\ Br,\ I$$

**ризонтальному)** типу синтетических эквивалентов относятся группы с одной и той же степенью окисления. Например, карбонильные соединения, их ацетали, имины и т. п. относятся к классу 2. Рассмотрим несколько более сложный пример — 4,5-дигидрооксазолин-1.3, который эквивалентен карбоновой кислоте.

Рассмотрим также **вертикальную** синтетическую эквивалентность, которую необходимо учитывать при проведении реакций окисления и восстановления. Тогда ацетиленовые соединения (класс 2) являются синтетическими эквивалентами алкенов, так как первые можно превратить во вторые путем гидрирования $Na/NH_3$ (алкены E-конфигурации) или каталитического гидрирования $H_2$/кат. (алкены Z-конфигурации). Точно так же в процессе гидрирования карбонильные соединения могут превращаться в первичные или вторичные спирты (и наоборот, путем окисления). Так, например, анизол является эквивалентом циклогексенона, так как может превратиться в него в условиях восстановления по Бёрчу.

Рассмотрим также и винильные производные $RCH{=}CH_2$. Эти соединения являются эквивалентами: 1) первичных спиртов (1, $BH_3$; 2, $H_2O_2$), 2) вторичных спиртов ($H_3O^{(+)}$); 3) метилкетонов (окисление, катализируемое солями двухвалентного палладия) и 4) альдегидов ($O_3$).

## 3. Контролируемое образование новых связей

При взаимодействии донорного *d* и акцепторного *a* центров происходит образование новой, чаще всего углерод-углеродной связи. Напротив, при гетеролитическом расщеплении углерод-углеродной связи образуются донорный *d* и акцепторный *a* центры. Проблема состоит в том, чтобы в каждом конкретном процессе однозначно происходило селективное образование связи.

Ниже (см. с. 190) приведен пример контроля региоселективности реакции. Не стоит и пробовать непосредственно алкилировать кетон, так как реакция пойдет как по α-, так и по α′-атому углерода. Чтобы избежать этого, в кетон предварительно вводят вспомогательную сложноэфирную группу, благодаря наличию которой алкилирование идет только по α-углеродному атому. По окончании процесса от сложноэфирной группы избавляются (гидролиз, затем термическое декарбоксилирование).

Существуют **четыре тактических принципа** контроля стереоселективности. Первый принцип состоит в том, чтобы сохранить имеющийся асимметрический центр на протяжении всего синтеза либо в первоначальном состоянии, либо направленно изменяя его конфигурацию ($S_N2$-реакция с обращением конфигурации или сигматропная перегруппировка с переносом хиральности). Примером использования этой тактики может служить синтез по Шторку простагландина $E_2$, исходя из (+)-глицеральдегида, хиральным центром становится атом, который несет OH-группу в образующемся пятичленном цикле.



Второй принцип заключается в создании хиральности за счет различия между сторонами или энантиотопными группами. Примером такой тактики может служить циклизация по Робинсону в присутствии пролина, позволяющего создать асимметрический центр; выход энатиомера в этой реакции составляет 93%. При обработке свиной печени гидролизу подвергается одна из двух эфирных групп (выход энантиомера составляет 99%).

**Литература.** *Stork G., Takahashi T.* J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 1275.
*Hajos Z. G., Parrish D. R.* J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 1615.
*Gais H. G., Lukas K. L.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1984, v. 7, p. 142.

Третий принцип заключается в использовании вспомогательной хиральной группы, которая преобразует энантиотопные стороны плоскостей (группы) в диастереотопные. Тогда можно воспользоваться одной из диастереоселективных реакций, которых в настоящее время намного больше, чем энантиоселективных.

Когда вспомогательная хиральная группа уже сыграла свою роль, от нее можно избавиться. Ниже приведены три примера:

1) хиральный ацеталь, являющийся синтетическим эквивалентом альдегида;
2) хиральный гидразон — синтетический эквивалент кетона, позволяющий проводить энантиоселективное алкилирование [методы Эндерса с использованием (S)-АМП или (R)-АМП, рассмотренные ранее в данной книге];
3) 4,5-дигидрооксазолин-1,3, являющийся производным нитрильного соединения $R-C\equiv N$ (а следовательно, синтетический эквивалент карбоновой кислоты), позволяющий проводить энантиоселективное алкилирование в $\alpha$-положение к карбонильной группе (метод Мейера).

Четвертый принцип, заключающийся в разделении образовавшейся рацемической смеси, используют все реже. Эта операция автоматически приводит к потере 50% выхода, что допустимо лишь в начале многостадийного синтеза.

**Литература.** *Seebach D., Imwinkelried R., Weber T.* Modern Synthetic Methods, 1986, v. 4, p. 128.
*Enders D.* In: Current Trends in Organic Synthesis, Nozaki H. (ed.), Pergamon, New York, 1983, p. 151.
*Lutomski K. A., Meyers A. I.* In: Asymmetric Synthesis, Morrison (ed.), Academis Press, 1984, v. 3, p. 213.

## 4. Расчленение молекулы на фрагменты

Пусть нам необходимо получить карбонильное соединение (где R=H, алкил- или алкоксигруппа и т. п.). Рассмотрим поочередно три возможных способа расчленения молекулы.

С точки зрения органического синтеза при расчленении по первому способу целевое соединение можно получить ацилированием металлоорганическим соединением $R'(CH_2)_3M$. Кроме того, его можно синтезировать, алкилируя ацильный анион $X-C^{(-)}=O$ (эквивалент синтона $d^1$) при помощи $R'(CH_2)_3X$.

Второй способ расчленения молекулы на фрагменты предполагает алкилирование енолят-иона $RCOCH_2^{(-)}$ или его синтетического эквивалента $R'(CH_2)_2X$. Другой метод получения целевого соединения заключается во взаимодействии металлоорганического реагента $R'(CH_2)_2M$ с соединением (типа $a^2$) $RCOCH_2X$.

Третий способ расчленения молекулы на фрагменты также предполагает два пути ее синтеза. Обозначим левый (правый) фрагмент d(a), тогда целевое соединение может быть получено путем алкилирования реагентом типа $d^3$ или 1,4-присоединением органокупрата к акцептору Михаэля.

В качестве второго примера рассмотрим соединение, содержащее кратную углерод-углеродную связь, — алкен или алкин. При расчленении молекулы по первому типу, это соединение может быть синтезировано по реакции Виттига (или Петерсона), а также по реакции Рамберга—Беклунда. При втором способе расчленения молекулы на фрагменты оно может быть синтезировано алкилированием винилкупрата. Третий способ расчленения молекулы предполагает 1) алкилирование аллильного (или пропаргильного) аниона реагентом $R'X$ или, наоборот, 2) аллилирование (пропаргилирование) металлоорганического соединения $R'M$.

## 5. Двойное расчленение молекулы

В качестве примера рассмотрим приведенное ниже соединение (жирным шрифтом выделены простые и двойные связи с гетероа-

томом A). Расчленение, обозначенное цифрой 1, наводит на мысль о необходимости проведения гидроксиалкилирования (альдольная конденсация или аналогичная ей реакция) или соединения синтона типа $d^1$ с синтоном типа $a^2$ с обращением полярности. При втором

типе расчленения (обозначенном цифрой 2) молекулы возможно алкилирование дианиона β-дикетона $RCOCH^{(-)}CO^{(-)}$ реагентом $R'CH_2X$.

Часто намного удобнее рассматривать не несколько независимых типов расчленения молекулы на фрагменты, а одновременное расчленение ее сразу в двух местах. Это, очевидно, необходимо в тех случаях, когда целевая молекула состоит из нескольких одинаковых или очень похожих фрагментов. В качестве примера рассмотрим молекулу (—)-вермикулина; ее синтез идентичен синтезу каждой из ее половинок, так как это соединение обладает осевой симметрией по атому C(2). В этом случае следует производить двойное расчленение.

Важнейшим примером из области тонкого органического синтеза является получение антибиотиков, содержащих четырехчленный β-лактамный цикл. Проанализируем методы синтеза подобных соединений, используя одновременное расчленение целевой молекулы на фрагменты сразу в двух местах либо по вертикали, либо по горизонтали. В том случае, если расчленение молекулы проводить по горизонтали, то целевое соединение может быть синтезировано за счет [2 + 2]-циклоприсоединения алкена и хлорсульфонилизоцианата; при вертикальном разделении подобный антибиотик можно получить конденсацией имина с енолятом эфира.

**Литература.** *Seebach D., Kalinowski H. O., Lubosch W., Renger B., Seuring B.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1977, v. 16, p. 264.
*Bouffard F. A., Johnston D. B. R., Christensen B. G.* J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 1130.
*Cainelli G., Contento M., Giacomini D., Panunzio M.* Tetrahedron Lett., 1985, v. 26, p. 937.

## 6. Изменение реакционноспособности в результате обращения полярности

Применительно к данному структурному фрагменту можно превратить донорный (акцепторный) синтон в акцепторный (донорный). Рассмотрим в качестве примера альдегидную группу $-CHO$, являющуюся синтоном типа $a^1$. Каждая из приведенных ниже эквивалентных групп представляет собой уже синтон $d^1$:

$$-CH(SR_2) \quad -CH(CN)OR \quad -CHOR{=}PPh_3 \quad -CH_2NO_2$$

Рассмотрим теперь структурный фрагмент $-H_2CCOR$ (синтон типа $d^2$), при бромировании он превращается в синтон $a^2$ $BrCH_2COR$. За счет тригональных углеродных атомов двойная связь $abC{=}Ccd$ является донорной. При эпоксидировании пероксидом образующийся эпоксид представляет собой акцепторный синтон $a^2$, раскрывающийся при атаке нуклеофила с образованием соединения вида $NuCab{-}CcdO^{(-)}$.

Еще одним методом обращения полярности является реакция Нефа. Пусть группа $NO_2$ служит заместителем при двойной связи. Тогда атом C(2) по сумме всех поляризационных эффектов будет акцептором, а группа $C{=}CNO_2$ — акцептором типа $a^2$. В молекуле $R^1R^2C{=}NO_2^{(-)}$ нитрогруппа $NO_2^{(-)}$ легко отщепляется двумя эквивалентами $H_3O^{(+)}$ с образованием соответствующего кетона $R^1R^2C{=}O$ (акцептор типа $a^1$) и азотистой кислоты $HNO_2$.

# Глава 16

## РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Последняя глава этой книги посвящена логике компьютерного анализа органического синтеза. В этом случае целевое соединение служит корнем дерева всех логических построений. Зная стоимость исходных реагентов и выходы, которые удается достичь в тех или иных процессах, можно выбрать оптимальный путь синтеза.

В данной главе мы вновь вернемся к обсуждению ряда уже описанных нами важнейших реакций, но теперь с точки зрения ретросинтетического анализа.

### 1. Основные определения и термины

Ретросинтетический анализ позволяет найти ряд путей синтеза целевого соединения. Он представляет собой логический систематический анализ, дающий возможность, двигаясь в обратном направлении в синтетическом и общеупотребительном значении этого слова, составить несколько цепочек **превращений**, позволяющих получить из конечного продукта исходные соединения, учитывая их стоимость, доступность, простоту проведения синтеза. Как правило, в результате органического синтеза из более простых реагентов последовательно получают все более и более сложные по строению соединения. Поэтому ретросинтетический анализ обычно состоит в систематическом изучении возможностей расчленения молекулы по одной или нескольким углерод-углеродным связям. Превращения в ретросинтетическом анализе принято обозначать **двойной стрелкой**, что указывает на их гипотетический характер.

**Синтоном** называют формальную гипотетическую частицу, образовавшуюся в процессе ретросинтетических превращений. В качестве примера целевого продукта выберем такую молекулу:

$$Ph-\overset{O}{\overset{\|}{C}}{}^{(a)}-\underset{(d)}{CH_2}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt$$

$$\Downarrow$$

$$\left(Ph-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt\right) \quad Ph-\overset{O}{\overset{\|}{C}}{}^{(+)} \quad {}^{(-)}H_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt \quad \left(H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt\right)$$

В результате одного из возможных **расчленений** образуются акцепторный синтон $Ph-CO^{(+)}$ и донорный синтон $^{(-)}H_2C-CO-OEt$. На практике соединение, обладающее хорошей уходящей группой, например $Ph-CO-OEt$, представляет собой акцепторный синтон. Донорные синтоны образуются при взаимодействии основания ($EtO^{(-)}$) и этилацетата. Таким образом, реакция, ретросинтетический анализ которой был только что приведен, представляет собой конденсацию Кляйзена.

В сущности синтоны являются интермедиатами, принимающими участие в дальнейших ретросинтетических преобразованиях.

## 2. Цепь превращений

Возможен как **гетеролитический**, так и **гомолитический** разрыв углерод-углеродных связей. Рассмотрим первый из них, так как именно он соответствует образованию углерод-углеродной связи между донорным и акцепторным центром. Кроме того, может происходить согласованный разрыв сразу нескольких связей С—С, т. е. электроциклические реакции.

В процессе ретросинтетического анализа не следует также забывать о возможности **образования связей**, соответствующих при проведении синтеза реакциям распада: окисление 1,2-диола иодной кислотой, озонолиз двойной связи и т. п.

Третья группа превращений соответствует в синтетическом смысле **перегруппировкам**, приводящим к изменению углеводородного скелета. Например, перегруппировка, обратная по смыслу перегруппировке Бекмана, приводит к образованию оксимов из лактамов.

**Функциональные перегруппировки** представляют собой перегруппировки внутри функциональной группы — заместителя, — не затрагивающие углеводородный скелет. К этой группе, как правило, относятся реакции замещения, окисления, восстановления, введение защитной группы и ее отщепление.

И наконец, последняя группа превращений представляет собой введение ли удаление **вспомогательного заместителя**, который не должен присутствовать в конечном продукте.

R — R ⇒ R˙ + R˙

R — R ⇒ $R^{(+)}$ + $R^{(-)}$

(a) (d)

Δ

$O_3$ ; $Me_2S$

$CH_2Cl_2$ , - 78 C

CHO

CHO

OH

N

NH

O

$H_2SO_4$ ; Δ

OH

$CrO_3/H_2SO_4$

$Me_2CO$

O

$Hg^{2+}$, $H_2O$

S S

$Hg^{2+}$; MeCN

O

COOH

$PhNH_2$ ; Δ

O

O

$H_2$ ; Pd/C

### 3. Изовалериановый альдегид

**Это соединение можно получить при помощи ряда превращений (левый столбец): реакцией кислотного гидролиза ацеталя, полученного из бистиоацеталя ($Hg^{2+}$; $H_2O$), окислением соответствующего первичного спирта ($CrO_3/H_2SO_4$), восстановлением нитрильной группы с последующим гидролизом (*изо*-$Bu_2AlH$), гидролизом сложного эфира до карбоновой кислоты с последующим восстанов-**

лением ее в альдегид (*изо*-$Bu_2AlH$), гидроборированием соединения, содержащего тройную связь ($B_2H_6$, затем $H_2O_2$ в основной среде).

Вторая цепочка превращений (правый столбец) осуществляется с использованием вспомогательной группы. Каталитическое гидрирование двойной связи ($H_2/Pd$) часто протекает не хемиоселективно. От эфирной группы можно избавиться путем термического декарбоксилирования после гидролиза $\beta$-карбонильного эфира до кислоты.

Таким образом, все приведенные ниже молекулы представляют собой «составные части» конечного продукта реакции. Тогда в свою очередь они могут быть целевыми соединениями при ретросинтетическом анализе.

CHO

OR
OR

CHO

S
S

CHO
COOR

OH

CN

COOR

Рассмотрим различные возможные варианты разрыва связи в целевом соединении. Разрыв связи между атомами C(1) и C(2) приводит к образованию формильного катиона $(H-C{=}O)^{(+)}$ и аниона $Me_2CH-CH_2^{(-)}$. В этом случае изовалериановый альдегид можно получить конденсацией $HCONR_2$ и металлоорганического соединения типа $Me_2CH-CH_2MgBr$ (реакцию проводят в ТГФ при низких температурах), затем проводят кислотный гидролиз и отщепляют

молекулу амина $HNR_2$. Можно, напротив, проводить конденсацию катионного синтона $Me_2CH-CH_2^{(+)}$ с анионом $(H-C=O)^{(-)}$, получаемым исходя из металлорганического соединения $Fe(CO)_4^{2-}$.

Кроме того, связь C(2)/C(3) можно разорвать двумя способами. Первый способ приводит к образованию анионного изопропильного синтона (*изо*-$Pr_2CuLi$) и катионного синтона $^{(+)}H_2C-CHO$ ($BrCH_2-CHO$). При втором способе расчленения молекулы целевого соединения оно может быть получено реакцией присоединения енолята ацетальдегида (анионного синтона) к изопропилбромиду (катионному синтону).

Однако следует отметить, что расчленение связи между C(2) и C(3) при синтезе целевого соединения требует защиты карбонильной группы. Оба нуклеофила, изопропил-анион и енолят ацетальдегида могут взаимодействовать как с карбонильной группой исходного альдегида, так и с конечным продуктом.

Связь можно также разорвать между атомами C(3) и C(4), тогда изовалериановый альдегид можно получить 1,4-присоединением по Михаэлю метилкупрата ($Me_2CuLi$) к акролеину $H_2C=CH-CH=O$ (ТГФ, пониженная температура, затем обработка $NH_4Cl/H_2O$).

## 4. Шестичленные циклы

Соединение, содержащее шестичленный углеродный цикл, особенно циклогексен, можно получить по реакции циклоприсоединения Дильса—Альдера. Для молекулы, выбранной в качестве приме-

ра, двойное расчленение приводит к образованию метилвинилкетона — диенофила и диена — замещенного циклогексадиена-1,3, содержащего в цикле атом азота, при котором находится бензильная группа $-CH_2Ph$.

В этом случае необходимы введение дополнительной двойной связи, т. е. ароматизация, позволяющая перейти к пиридину, и кватернизация атома азота за счет введения заместителя $-CH_2Ph$. Заместитель вводят в некватернизованный пиридин реакцией с бензилгалогенидом (реакция Меншуткина).

Этот метод получения шестичленных циклов используют довольно часто. В гл. 7 мы уже обсуждали регио- и хемиоселективность этого процесса (реакция Дильса—Альдера).

**Литература.** (синтез бициклических производных ряда изохинуклидинов). *Büchi G., Coffen D.-L., Kocsis K., Sonnet P. E., Ziegler F. E.* J. Am. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 2073; 1966, v. 88, p. 3099.

### 5. Циклизация по Робинсону

Пусть целевое соединение (его еще называют кетоном Виланда—Мишера) содержит циклогексенон. В этом случае следует производить двойное расчленение (операцию, обратную по смыслу циклизации по Робинсону), приводящее к образованию метилвинилкетона и 2-метилциклогександиона-1,3.

Напомним, что первой стадией реакции циклизации по Робинсону является присоединение по Михаэлю, в данном случае присоединение енолята — сопряженного основания, соответствующего дикону, — к метилвинилкетону. На второй стадии происходят енолизация аддукта в основной среде и присоединение донорной концевой метиленовой группы по одной из карбонильных групп диона. Последняя стадия реакции представляет собой дегидратацию третичного спирта (кротонизацию) с использованием для отщепления молекулы воды системы $POCl_3$ — пиридин.

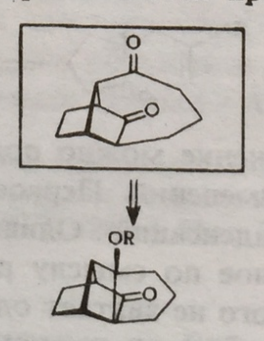
Второе целевое соединение можно получить в результате ряда глубоких структурных изменений. Первое из них представляет собой ретроальдольную конденсацию. Однако затем нельзя использовать расчленение, обратное по смыслу реакции присоединения по Михаэлю, так как для этого не хватает одного атома углерода. Необходимо из метилкетона получить винилбромид (обратная реакция катализируется такими электрофилами, как $H^+$, $Hg^{2+}$). Его получают конденсацией термодинамически наиболее стабильного енолята (сопряженное основание, соответствующее 2-метилциклопентанону) и 2,3-дибромпропена (дешевого соединения, выпускаемого промышленностью).

## 6. Ретроальдольная конденсация

Целевое соединение можно получить альдольной конденсацией. Оно содержит характерный фрагмент — два атома кислорода, один из которых является тригональным, а другой — тетраэдрическим, разделенные тремя атомами углерода. Ретросинтетический анализ приводит к необходимости указанного ниже расчленения:

Донором служит енолят-ион, полученный из альдегида, содержащего пять атомов углерода, а акцептором — формальдегид.

По реакции альдольной конденсации можно получить также многие бифункциональные 1,3-замещенные соединения. Альдольная конденсация или противоположная ей по смыслу реакция (ретроальдольная конденсация) применяются при построении полицикли-




ческих соединений. Постараемся вспомнить и перечислить основные стадии синтеза лонгифолена по Опполцеру с точки зрения ретросинтетического анализа (примеры и иллюстрации см. в гл. 3).

«Не существует науки без воображения, и нет искусства без факта».

*Владимир Набоков*

Приведенный ниже пример представляет собой синтез копаена — сесквитерпена, содержащего четырехчленный цикл. Чтобы найти путь его синтеза, расчленим молекулу по связи, отмеченной звездочкой. Мы получим систему, состоящую из двух *цис*-сочлененных шестичленных циклов.

В данном случае было бы весьма заманчиво провести этот синтез, исходя из *цис*-декалона, содержащего донорный и акцепторный (связанный с уходящей группой X) центры. При внимательном рассмотрении молекулы видно, что оба центра расположены близко друг от друга и могут между собой взаимодействовать. Затем необходимо в цикл, расположенный слева, ввести вспомогательную группу, позволяющую создать донорный центр, например карбонильную, енолизация которой протекала бы регионселективно.

При взаимодействии *цис*-декалона с димсил-анионом $H_3C-S(O)-CH_2^{(-)}$ в диметилсульфоксиде при 75 °C происходит циклизация с образованием трициклического продукта. Эта реакция представляет собой ключевую стадию синтеза копаена. Отметим также, что сам *цис*-декалон получают девятистадийным синтезом, исходя из кетона Вейланда—Мишера, о котором уже упоминалось в предыдущем разделе.

**Литература.** *Heathcock C. H.* J. Am. Chem. Soc., 1966, v. 88, p. 4111.
*Heathcock C. H., Badger R. A., Patterson J. W.* J. Am. Chem. Soc., 1967, v. 89, p. 4133.

## 7. Достижение региоселективности за счет введения вспомогательной карбоксилатной группы

Особенность получения 1,4-дикетона состоит в том, что ретросинтетический анализ следует начинать с введения вспомогательной группы —COOEt. Ключевой стадией процесса, проводимого согласно приведенной ниже схеме, является конденсация енолят-иона, основания, сопряженного с ацетоуксусным эфиром (дешевый коммерческий продукт), и бромида, полученного бромированием метил-*трет*-бутилкетона, также являющегося продажным реагентом.

Избрав этот окольный путь, нам удастся резко сократить количество побочных продуктов благодаря тому, что мы можем использовать слабое основание для получения енолята. При использовании енолята ацетона следует применять сильное основание, которое енолизует также и бромкетон, что приводит к образованию большого количества побочных продуктов (например, в результате конденсации Кляйзена по сложноэфирной группе).

Нам остается лишь удалить вспомогательную группу путем гидролиза с последующим термическим декарбоксилированием.

«Наука движется, но очень, очень медленно, временами ползком».

*Альфред Теннисон.* Locksley Hall (1842).

Пусть целевым веществом является изокловен — соединение, содержащее девятичленный цикл $C_9$. Чтобы легче представить себе эту молекулу, приведены две ее проекции. Метилциклопентен является аналогом циклопентанона, так как первый может быть получен из второго реакцией присоединения метиллития с последующим отщеплением молекулы воды от третичного спирта.

Циклопентанон в свою очередь можно получить расчленением, как показано на рисунке, т. е. реакцией 1,4-присоединения по Михаэлю. Наилучшим донорным центром, связанным со вспомогатель-
ной карбонильной группой, является енолят. С целью добиться ре-
гиоселективности, т. е. избежать того, чтобы обе метиленовые
группы, находящиеся по обе стороны от карбонила, образовывали
соответствующие еноляты, каждый из которых способен взаимо-
действовать с циклопентеноном, используют вспомогательную кар-
боксилатную группу. После завершения ключевой стадии прежде
всего следует избавиться от вспомогательной карбоксилатной груп-

пы ($-COOEt \rightarrow -COOH \rightarrow CO_2$), а затем от кетонной группы; с этой целью получают гидразон и обрабатывают его *трет*-бутилатом калия: ($C{=}O \rightarrow C{=}N{-}NH_2 \rightarrow CH_2$).

Литература. *Baraldi P. G., Barco A., Benetti S., Pollini G. P., Simoni D.* Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, p. 5669.

### 8. Активация за счет раскрытия малых циклов

Ретросинтетический анализ позволяет сделать выбор между различными путями синтеза того или иного соединения. В этом случае химик располагает всей необходимой исходной информацией. Компьютер систематически перебирает все расчленения и пути образования всех связей, опробует все разумные функциональные превращения и затем выдает не только список всех возможных исходных реагентов, но и содержащиеся в его памяти выходы реакций на всех промежуточных стадиях, а также предоставляет информацию о производимых промышленностью реагентах и их стоимости. Таким образом, химик может оценить стоимость соединения, которое он собирается синтезировать. Однако окончательное решение он может принимать с учетом оригинальности того или иного превращения, а также простоты всей схемы синтеза в целом.

E⁺

HO

Возможно, что одна или несколько стадий реакции будут оставаться трудновыполнимыми. В этом случае химики часто прибегают к помощи активации (см. гл. 6). В рамках данного курса мы рассмотрим один из наиболее простых и наиболее часто применяемых методов — раскрытие малых циклов, — являющийся движущей силой многих реакций, которые иначе не имели бы места.

Пример дает нам сама природа. В биосинтезе стероидов, который происходит в микросомах печени, многократная циклизация эпоксисквалена — предшественника ланостерина, превращающегося в холестерин, — инициируется реакцией раскрытия эпоксида за счет ферментативной фиксации электрофильной группы на атоме кислорода.

Приведенное ниже на схеме реакции целевое соединение, казалось бы, имеет весьма простое строение. Оно, однако, является сложным со стереохимической точки зрения, так как содержит три соседних асимметрических центра, имеющие *транс*,*транс*-конфигурацию, *a priori* весьма удачную. Так как это соединение относится к третичным спиртам, его можно было бы получать, используя эпоксидный цикл, по аналогии с биосинтезом стероидов. При этом необходимо, чтобы в эпоксиде изначально присутствовала эфирная группа, тогда при раскрытии эпоксидного цикла нуклеофилом последний находился бы в *транс*-положении при атаке, а образовав-

15 Зак. 176

шийся оксид имел бы *транс*-конфигурацию. Поэтому разумнее использовать другой малый цикл, подобный эпоксиду. Взаимодействие метилат-иона ($R=CH_3$) с указанным циклопропаном приводит к образованию целевого соединения. Подобный циклопропанон, неустойчивое и взрывоопасное соединение, можно получить в результате перегруппировки Фаворского (сужение цикла в результате раскрытия напряженного эпоксида). Сам эпоксид легко получить из природного соединения пулегона, обработав его *м*-хлорнадбензойной кислотой. Кроме того, пулегон дешев и проявляет высокую региоселективность в реакции перегруппировки Фаворского, так как представляет собой кетон, имеющий только один атом углерода, способный к енолизации. Образование эпоксида с наименее пространственно-затрудненной стороны происходит с высокой селективностью, даже если ответственная за это метильная группа несколько удалена. Следует также отметить, что при эпоксидировании C=C-связи в пулегоне происходит обращение полярности.

**Литература.** *Cavill G. W. K., Hall C. D.* Tetrahedron, 1967, v. 23, p. 1119.

Приведенное ниже целевое соединение легко синтезируется путем катализируемой кислотами Льюиса типа фторида бора реакции сужения цикла, энергия для которой может быть получена за счет раскрытия эпоксидного цикла. Таким образом, для синтеза циперелона используется карбокатионная перегруппировка.

В данном случае мы сталкиваемся с достаточно серьезной проблемой региоселективности раскрытия эпоксидного цикла нуклеофилом. В подавляющем большинстве случаев раскрытие эпоксидного цикла в основной среде относится к $S_N2$-реакциям, протекающим под стереохимическим контролем. В данном разделе мы приведем два метода региохимического контроля. Первый способ заключается в использовании акцепторной группы A. Кислород эпоксида является лучшей уходящей группой, если он остается связанным с атомом углерода, при котором находится акцепторный заместитель, помогающий стабилизировать отрицательный заряд на кислороде.

Второе решение проблемы является геометрическим: внутримолекулярная нуклеофильная атака обеспечивает прекрасный региохимический контроль раскрытия эпоксида.

«Он оказывал на своего хозяина постоянное влияние, которое стало и окончательно продуманным и острым, питаясь завистью и презрением».

*Александр Арну.* Невинные преступления.

**Литература.** *Hikino H., Suzuki N., Takemoto T.* Chem. Pharm. Bull., 1966, v. 14, p. 1441.
*Behrens C. H., Sharpless K. B.*, Aldrichimica Acta, 1983, v. 16, p. 67.
*Minami N., Ko S. S., Kishi Y.* J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 1109.
*Corey E. J. et al.* J. Am. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 7986.
*Roush W. R., Brown R. J.* J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 5093.

Рассмотренный в данной главе синтез копаена (проведенный профессором Хичкоком в университете Беркли) представляет собой еще один пример ретросинтетического анализа с использованием эпоксидов. Если написать формулу *цис*-декалона, непременно образующегося на ключевой стадии альдольной конденсации, то мы увидим две кислородсодержащие группы, находящиеся в *транс*-положении относительно друг друга при соседних углеродных атомах. Именно поэтому и родилась идея его синтеза, исходя из эпоксида; при этом атака происходит по наиболее доступному атому углерода, что обеспечивает региоселективность данного процесса. Чтобы избежать нуклеофильной атаки эпоксида по карбонильной группе циклогексанона, необходимо ее защитить. Это весьма эффективно, когда четырехстадийный синтез начинают с получения эпоксида, исходя из кетона Вейланда—Мишера при помощи *м*-хлорнадбензойной кислоты.

OTs
OCH₂Ph
(+) Na
(−)OCH₂Ph

«4.01. Утверждение представляет собой отражение реальности. Предположение — это отображение той реальности, какой мы ее себе представляем.

4.024. Понять утверждение — значит узнать, что произошло, если, конечно, утверждение было верным. (Предположение также можно понять, не зная, верно ли оно.) Его понимаешь, когда понятны все части, составляющие предположение.

6.1251. Именно поэтому в нем не может содержаться никаких логических расхождений».

*Л. Виттгенштейн.*
Логико-философский трактат.

## 9. Лактоны

Лактон, обладающий двумя кислородсодержащими функциональными группами — спиртовой и кислотной, — интересен с двух точек зрения. Спиртовую группу, предварительно проэтерифицировав, можно заместить на ряд других функциональных групп или окислить; карбоксильную группу можно восстановить до альдегидной или первичной спиртовой группы. Однако наибольший интерес эти соединения вызывают потому, что с одной и той же стороны

молекулы находятся два заместителя — OH и COOH, —что называют **стереохимической защитой**.

Первый пример иллюстрирует стереохимический контроль, который обеспечивают лактоны. Целевое соединение обладает тремя асимметрическими атомами углерода, причем каждый из них не является тригональным, как в циклопентене. Такие асимметрические центры удается получить гидролизом лактонов. Сам лактон можно получить перегруппировкой Байера—Виллигера: кислород присоединяется, как показано на схеме реакции, а наиболее замещенный атом углерода (в данном случае C(1) норборненона) предпочтительно мигрирует. Бициклический кетон во втором примере можно получить по реакции Дильса—Альдера. Циклопентадиен, содержащий сложноэфирную группу, взаимодействует с хлоракрилонитрилом. Затем проводят гидролиз полученного хлорциангидрина. Эта цепочка превращений, столь красивая и простая, представляет собой часть классического синтеза простагландинов, открытого Кори.

**Литература.** *Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaaf T. K., Huber W.* J. Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 5675.
*Caton M. P. L.* Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 2705.

Выделенный ниже рамкой алифатический фрагмент молекулы используют для построения важного природного соединения — кальцимина. Оно содержит не менее четырех асимметрических атомов углерода, т. е. необходимо селективно получить один из 64

возможных изомеров. Весьма подходящей для этого является реакция Байера—Виллигера, идущая с сохранением конфигурации.

$R_3 = Me_2$ (*трет*-Bu)

Исходя из целевого соединения, мы переходим от первичного спирта к карбоновой кислоте (окисление в ретросинтетическом смысле), которую можно превратить в лактон при помощи вторичного спирта. Следующим шагом в цепочке ретросинтетических превращений является алкилирование лактона в $\alpha$-положение к карбонильной группе с наименее пространственно-затрудненной стороны. Сам шестичленный лактон получают региоселективным окислением циклопентанона по Байеру—Виллигеру (при помощи *м*-хлорнадбензойной кислоты). Циклопентанон в свою очередь можно получить окислением циклопентанола (комплекс хромового ангидрида с пиридином). Последний получается при гидролизе пятичленного лактона, также проалкилированного в $\alpha$-положение к карбонильной группе. Пятичленный лактон был синтезирован также по реакции Байера—Виллигера, исходя из *син*-7-метилнорборнен-5-она-2 с последующей перегруппировкой, катализируемой $BF_3 \cdot Et_2O$.

**Есть нечто захватывающее в многостадийных синтезах, состоящих из реакций Байера—Виллигера с сохранением стереохимической конфигурации хиральных центров.**

**Литература.** *Martinez G. R., Grieco P. A., Williams E., Kanai K., Srinivasan C. V.* J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 1436.

## 10. Повышение симметрии

**В заключение этой главы сформулируем еще одно правило, которое может оказаться полезным. В качестве примера рассмотрим бутилглиоксилат. Ретросинтетический анализ следует начинать с симметризации молекулы, т. е. с бутилфумарата или бутилмалеата (на схеме не показан). Целевое соединение можно получить реакцией озонолиза или окислением 1,2-гликоля периодатом с последующим расщеплением.**

«Математики в своих рассуждениях попросту опираются на несколько недоказанных допущений: постулатов и аксиом, считая их адекватными. Они нам кажутся очевидными, и мы легко принимаем их, равно как и некоторые логически вытекающие из них выводы. Математика в некотором смысле является «умственной» наукой; она опирается на законы человеческого рассудка. Это в сущности логика в чистом виде.

В естественных науках мы стараемся применить ту логику, которая находится в нашем сознании, и надеемся встретить ту же логику в природе; сложность заключается в том, чтобы найти отправную точку для дедуктивного метода построения рассуждений, ибо наше сознание хорошо воспринимает только дедуктивные рассуждения».

*Claude Bernard*, Записки [Cahier de Notes (1850—1860), Grmek, ed., Gallimard, Paris, 1965, p. 139].

# ПОСЛЕСЛОВИЕ

При написании настоящей книги автор руководствовался двумя принципами: сделать курс достаточно разнообразным, открывая как можно больше аспектов современной органической химии, и в то же время остановиться лишь на главном, так как данная книга является базовым курсом органической химии.

У читателя может возникнуть желание более подробно рассмотреть те или иные реакции, изучить некоторые разделы. Автор может предложить им ряд полезных книг (список прилагается), однако наилучшим образом все новое, что происходит в химии, отображает периодическое издание Journal of American Chemical Society (JACS). Полдюжины статей, прочитанных в любом из номеров, позволит вам узнать больше, чем любой из перечисленных общих курсов, и покажут, что нет никаких принципиальных трудностей, которые могли бы вам помешать включиться в серьезную работу в современной органической химии.

**Список литературы**

Apsimon J. (ed.) The Total Synthesis of Natural Products, New York, Wiley, 5 vols., 1973—1983.

*Brelow R.* Organic Reaction Mechanisms, New York, W. A. Benjamin, 1965.

*Corey E. J., Cheng X.-L.* The Logic of Chemical Synthesis, New York, Wiley, 1989.

*Fuhrhop J., Penzlin G.* Organic Synthesis. Concepts, Methods, Starting Materials, Wernheimn, Verlag Chemie, 1983.

*Марч Дж.* Органическая химия. В 4-х т. Пер. с англ. —М.: Мир, 1987.

*Матье Ж., Панико Р.* Курс теоретических основ органической химии: Пер. с франц.— М.: Мир, 1975.

*Матье Ж., Панико Р., Вейль—Рейналь Ж.* Изменение и введение функций в органическом синтезе. Пер. с франц. — М.: Мир, 1980.

*McMurry J.* Organic Chemistry, Monterey, Brooks-Cole, CA 1984 (une nouvelle edition vient de sortir en 1987).

*Mislow K.* Introduction to Stereochemistry, New York, W. A. Benjamin, 1965.

*Norman R. O. C.* FRS, Principles of Organic Synthesis, Londres, Chapman and Hall, 2 ed., 1978.

*Ranganathan S.* Fascinating Problems in Organic Reaction Mechanisms, San Francisco, Holden-Day, 1967.

*Ranganathan D., Ranganathan S.* Shallenging Problems in Organic Reaction Mechanisms, New York, Academic Press, 1972.

*Ranganathan D., Ranganathan S.* Further Challenging Problems in Organic Reaction Mechanisms, New York, Academic Press, 1980.

*Sykes P.* A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, 5 ed., Londres, Longman, 1981.

*Warren S.* Chemistry of the Carbonyl Group. A Programmed Approach to Organic Reaction Mechanisms, Wiley, Londres, 1974.

*Weissermel K., Arpe H.* Chimie organique industrielle. Principaux produits de base et intermediaires, Paris, Masson, 1981.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебное издание

Пьер Ласло

ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В 2-х томах

Том 1

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов

Зам. зав. редакцией канд. хим. наук Т. И. Почкаева

Ведущий редактор Б. М. Комарова

Художник Н. В. Дубова

Художественный редактор Л. М. Аленичева

Технические редакторы Л. П. Чуркина, В. Н. Ефросимова

Корректор В. И. Клевцова

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.

Подписано к печати 10.07.98.

Формат 60 × 90[1]/16. Бумага офсетная. Гарнитура таймс.

Усл. печ. л. 14,50. Уч.-изд. л. 13,41

Изд. № 3/9120. Тираж 5000 экз. С 013. Зак. 176.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

Государственного комитета Российской Федерации по печати, 129820, ГСП,

Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Отпечатано с готовых оригинал-макетов в ГУП "Облиздат",

248640 г. Калуга, пл. Старый торг, 5, тел. 57-40-70

## В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «МИР» ИМЕЮТСЯ В ПРОДАЖЕ СЛЕДУЮЩИЕ УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ И СПРАВОЧНИКИ ПО ХИМИИ:

## ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» ВЫПУСКАЕТ В СВЕТ В 1998 г. КНИГУ

**Титце Л., Айхер Т.** Препаративная органическая химия: Пер. с нем. — 45 л.

Это превосходное учебно-справочное издание не только для студентов, но и для специалистов, уже имеющих собственный опыт общения с синтетической органической химией. Приведено огромное число оригинальных методик практически всех классов органических соединений, для каждого синтезируемого вещества указаны все необходимые данные для идентификации. Специалист может воспользоваться приведенными методиками в повседневной практике для научно-практических целей. Предлагаемый материал позволяет познакомиться с реакционной способностью функциональных групп (в широком смысле этого понятия) в органических соединениях, научиться вводить функцию в органическое вещество или воспользоваться различиями в реакционной способности групп при конструировании органической молекулы. Красота и изящество собранных методик удовлетворит самые строгие требования и широкие интересы.

Для студентов, изучающих органическую химию, химиков-органиков.

Это книга мыслителя с широким кругозором, которому есть что сказать читателю и за пределами специального предмета. Автор с легкостью достает из памяти интересные впечатления о своих контактах с крупнейшими химиками современности, рассказывает об участии в семинарах Вудворда, сотрудничестве с Роалдом Хофманом, о многих научных дискуссиях, делает увлекательные экскурсы в историю, эстетику. По-французски склонный к эстетическому восприятию своего предмета, автор преподносит органический синтез как поистине высокое искусство.



ISBN 5-03-002864-1

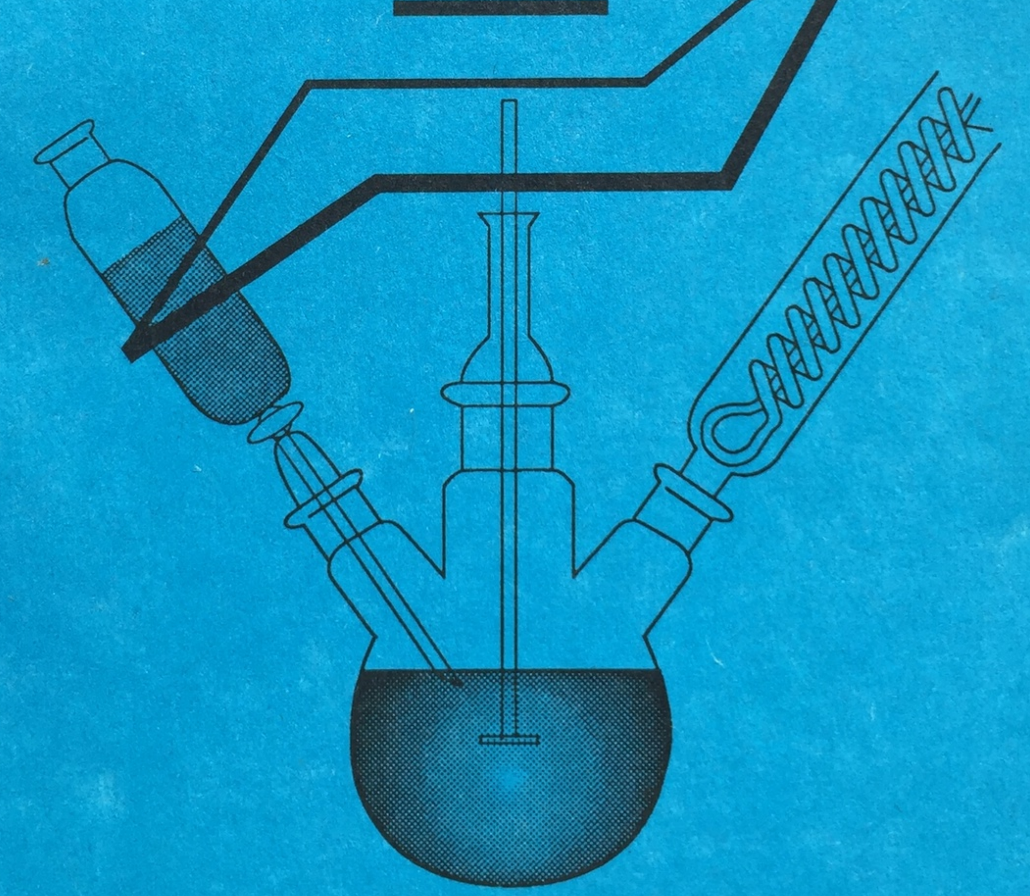
9 785030 028644


П. Ласло
ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
1

П. Ласло

# ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Том 2



Издательство «Мир»

ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

ÉCOLE POLYTECHNIQUE
DÉPARTAMENT DE CHIMIE

Promotion 1989
1ère année

MAJEURE CHIMIE

# LOGIQUE
# DE LA SYNTHÉSE ORGANIQUE

Exemples et
illustrations

Tome II

Pierre Laszlo

ÉDITION 1991

П. Ласло

# ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В 2-х томах

## Том 2

## ПРИМЕРЫ И ИЛЛЮСТРАЦИИ

Перевод с французского
Е. А. Ивановой
под редакцией
д-ра хим. наук, проф. М. Г. Гольдфельда




Москва «Мир» 1998

УДК 547+54.057
ББК 24.2
Л26

**Ласло П.**

Л26 Логика органического синтеза: В 2-х томах: Пер. с франц. Т. 2 — М.: Мир, 1998. — 200 с., илл.

ISBN 5-03-002863-3

Книга французского автора — профессора знаменитой Политехнической школы — концентрирует внимание студентов на самом главном в синтетической органической химии и в то же время открывает перед ними множество «окон» в «большую» химию, ориентируя на самостоятельную работу.

В т. 2 приведены примеры синтезов, обсуждаемых в общем виде в т. 1, а также сведения из области ферментного катализа, химии биологически активных и технологически важных соединений.

Для студентов всех уровней, изучающих органическую химию, аспирантов, преподавателей вузов и средних учебных специальных учреждений, химиков-органиков.

**ББК 24.2**

*Редакция литературы по химии*



**ISBN 5-03-002863-3 (русск.)**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебное издание

Пьер Ласло

ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В 2-х томах

Том 2

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов
Зам. зав. редакцией канд. хим. наук Т. И. Почкаева. Ведущий редактор Б. М. Комарова
Художник Н. В. Дубова. Художественный редактор Л. М. Аленичева
Технические редакторы Л. П. Чуркина, В. Н. Ефросимова. Корректор В. И. Клевцова

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.
Подписано к печати 10.07.98. Формат 60 × 90 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура таймс.
Усл. печ. л. 12,50. Уч.-изд. л. 12,20. Изд. № 3/9127. Тираж 5000 экз. С 014. Зак. № 177.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» Государственного комитета Российской Федерации по печати
129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Отпечатано с готовых оригинал-макетов в ГУП "Облиздат"
248640 г. Калуга, пл. Старый торг, 5, тел. 57-40-70

## Способы наглядного изображения

Взгляните на иллюстрации в старых книгах по химии
И обратите внимание на то,
Как изящны линии
На картинках с химическими приборами
И схемами.
Чудо, как там нарисована вода,
Ее поверхность с мениском
(плавно приподнимающимся у стенок сосуда),
А от поверхности вниз следует
Множество строк
Из горизонтальных штрихов,
Заботливо расположенных в строгом порядке.
Каждая корковая или резиновая пробочка
Показана в аккуратном разрезе.
Можно видеть изнутри
Любой сосуд:
Все четко, без искажений или подтеков.
Можно изучить каждый виток
Медного змеевика.
Нарисованное пламя всегда, как кипарис
Или тюльпан ранним утром,
А стрелки в стиле Пауля Клея указывают
Направления потоков жидкости или газа.
Иногда ассистент (на рисунке только рука!)
Держит колбу,
А с другой стороны за этим следит (!) немигающий глаз.

И вот в 20-е годы
Стало выгоднее помещать в эти книги фотографии,
И весь шедевр иллюстраций вмиг пропал.
Теперь уже на страницах учебника по химии видишь
Фото, например, громоздких дистилляторов
(Почищенных по этому случаю),
Похожих на кларнеты-чудовища, и банки с химикатами.
(Позже все это обрело цвета.)
Неожиданно
Трудно стало и изображать, и воспринимать
Воду, стекло и тени.
Вся забота, по-видимому, направлена на то,
Правильно ли падает свет,
Не слишком ли сексуальна поза,
Выдержана ли длина платья или пиджака
Того, кто сидит за пультом внушительного прибора.
Вдруг оказалось, что время создания книги
Легче определить не по описанной там химии,
А по маркам автомашин и прическам на фото.
И примерно тогда же
Педагоги стали замечать,
Что студенты почему-то хуже управляются
С простыми химическими опытами.

*Роалд Хофман* [Gaps and Verges]

(Перевод А. В. Хачояна)

# Глава 1

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ПРИСОЕДИНЕНИЯ—ФРАГМЕНТАЦИИ

## 1. Химическое «оружие» насекомых

При нападении муравьев на сороконожку *Apheloria corrugata* последняя выделяет защитный секрет, богатый манделонитрилом. Этот секрет содержит также фермент, который гидролизует манделонитрил с образованием бензальдегида и циановодорода:

$$Ph(H)C(OH)CN \xrightarrow{H_2O} Ph(H)C{=}O + HCN$$

Таким образом, получается, что сороконожка, защищаясь, действует на агрессора синильной кислотой!

## 2. Биологическая активность и хиральность

Общее правило состоит в том, что если молекулярная система хиральна и, следовательно, может существовать в виде двух энантиомеров, то лишь один из них обладает биологической активностью. Действительно, большинство рецепторов представляет собой белки (например, ферменты), и хиральный связывающий центр, соответствующий одному из энантиомеров, не подходит для другого; разница здесь такая же, как при надевании на левую руку левой (а не правой) перчатки.

Хотя природа обоняния изучена еще слабо, весьма вероятно, что рецепторы пахучих молекул представляют собой белки. Во всяком случае, они, по-видимому, хиральны; это проявляется в том, что каждый энантиомер имеет свой собственный запах. Именно так обстоит дело, например, в случае двух энантиомеров карвона. Оба они, конечно, имеют одинаковую температуру кипения (231 °C). (−)-Энантиомер, вращающий плоскость поляризованного света влево, имеет запах мяты, а (+)-энантиомер, вращающий плоскость поляризации вправо, обладает запахом, характерным для зерен *Carum carvi*.

(−) (+)

### 3. Получение плексигласа

Рем и Гааз получали метилметакрилат путем следующих реакций.

1. Присоединением циановодорода к ацетону при 40 °С в присутствии осно́вных катализаторов, щелочей или карбонатов щелочных металлов, получают циангидрин:

$$(H_3C)_2C{=}O \xrightarrow{HCN} (H_3C)_2C(OH)CN$$

2. Превращают циангидрин в сульфат метакриламида при 80—140 °С в присутствии серной кислоты в качестве катализатора. Серная кислота дегидратирует третичный спирт, в результате чего нитрил превращается в амид:

$$(H_3C)_2C(OH)CN \xrightarrow{H_2SO_4} CH_2{=}C(CH_3){-}C(O)NH_3^+,\ HSO_4^-$$

3. Действием металла при 80 °С получают метилметакрилат:

$$CH_2{=}C(CH_3){-}C(O)NH_3^+,\ HSO_4^- \xrightarrow{CH_3OH} CH_2{=}C(CH_3){-}C(O)OCH_3 + NH_4HSO_4$$

Эта стадия представляет собой реакцию присоединения-фрагментации по карбонильной группе, причем аммиак выступает в качестве нуклеофуга (уходящая группа), а метанол является нуклеофилом.

Суммарная селективность процесса по метилметакрилату, рассчитанная на исходный ацетон, составляет 77%. Метилметакрилат

служит главным образом в качестве мономера при получении плексигласа:

$$\left( -CH_2-\underset{\underset{O=C-OCH_3}{|}}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}- \right)_n$$

Этот прозрачный пластический материал обладает значительной механической прочностью и устойчивостью к действию химических реагентов. Метилметакрилат используют также при синтезе многих сополимеров. Мировое производство метилметакрилата превышает 1 млн. т в год и будет в дальнейшем существенно расти. В 1976 г. производство метилметакрилата в США возросло, например, на 245 000 т.

## 4. Доступность и селективность

На примере синтеза цедрола — третичного трициклического спирта терпенового ряда, содержащегося в кедровом и кипарисовом маслах, проиллюстрируем один общий принцип, заключающийся в следующем. Если одна сторона двойной связи (в данном случае двойной связи карбонильной группы) экранирована (здесь — одной из двух метильных групп при четвертичном атоме углерода), то атака метиллитием в качестве нуклеофила возможна лишь по другому, полностью открытому концу двойной связи. Такое стереоспецифическое присоединение метиллития и последующий кислотный гидролиз с заменой $Li^+$ на $H^+$ приводят к цедролу. Такая так-

MeLi → H⁺ → OH, CH₃

тика имеет общее значение для селективного блокирования одной из сторон двойной этиленовой связи C=C или двойной связи карбонильной группы C=O. Для этого следует по возможности использовать наличие дополнительной объемистой группы, которую впоследствии можно удалить.

**Литература.** (Синтез цедрола) *Stork G.*, *Clarke F. H.* J. Am. Chem. Soc. 1955, v. 77, p. 1072; 1961, v. 83, p. 3114.

## 5. Биохимическая роль оснований Шиффа

Присоединение амина к карбонильной группе с последующим отщеплением молекулы воды приводит к иминам, которые называют также «основаниями Шиффа».

Поскольку основание Шиффа образуется через ряд последовательных равновесных стадий, то весь этот процесс обратим. В биохимических процессах это обстоятельство часто весьма важно.

**Основания Шиффа участвуют в гликолизе (действие альдолазы), в биосинтезе триптофана исходя из индола и серина, при связывании ретиналя с опсином (механизм зрения), а также в реакции трансаминазы.**

**Последнюю из перечисленных выше реакций рассмотрим более подробно ввиду ее исторической значимости, так как это был первый случай установления механизма действия фермента и роли кофермента (работа выполнена в 1945 г. в Москве под руководством А. Е. Браунштейна). Кофермент, который называется также простетической группой, не входит в состав полипептидной части фермента.**

**Витамин $B_6$, или пиридоксин, — это триольная форма пиридиниевого катиона (т. е. кислоты, сопряженной с пиридином как основанием). Соответствующий альдегид или пиридоксаль (взят в рамку) также обладает биологической активностью типа активности витамина $B_6$.**

**Для покоящейся трансаминазы (фермент) кофермент (изображен ниже) представляет собой пиридоксальфосфат. Фермент связывает эту простетическую группу через ε-аминогруппу остатка лизина, образуя при этом шиффово основание с альдегидной группой пиридоксаля. Кофермент связывается таким путем в активном центре фермента (E — фермент, P — пиридоксальфосфат).**

**Функция трансаминазы состоит в следующем: аминокислота попадает в активный центр фермента. Это (первое) шиффово основа-**

ние разрушается, превращаясь в другое шиффово основание, содержащее α-аминогруппу аминокислоты. Боковая цепь лизина при этом регенерируется.

В дальнейшем в ходе реакции этот альдимин превращается в кетимин. Движущей силой такого превращения служит миграция электронов, которые переносятся к положительно заряженному азоту пиридинийкатиона. Кофермент в этой ситуации представляет собой не что иное, как «отстойник» для электронов.



Кетимин, все еще находящийся в активном центре фермента, гидролизуется с образованием пиридоксаминфосфата и α-кетокислоты R′—CO—COOH.

Результат первой половины этой реакции можно представить так: аминокислота 1 + пиридоксальфосфат ⇄ α-кетокислота 1 + пиридоксальфосфат. Вторая часть реакции, наоборот, состоит в том, что комплекс фермента с пиридоксаминфосфатом реагирует с *другой* α-кетокислотой, т. е.

$\alpha$-кетокислота 2 + пиридоксаминфосфат $\rightleftarrows$ аминокислота 2 + пиридоксальфосфат.

В сумме получаем, что аминокислота 1 + $\alpha$-кетокислота 2 $\rightleftarrows$ аминокислота 2 + $\alpha$-кетокислота 1.

В этом и состоит трансаминирование.

## 6. Механизм зрения

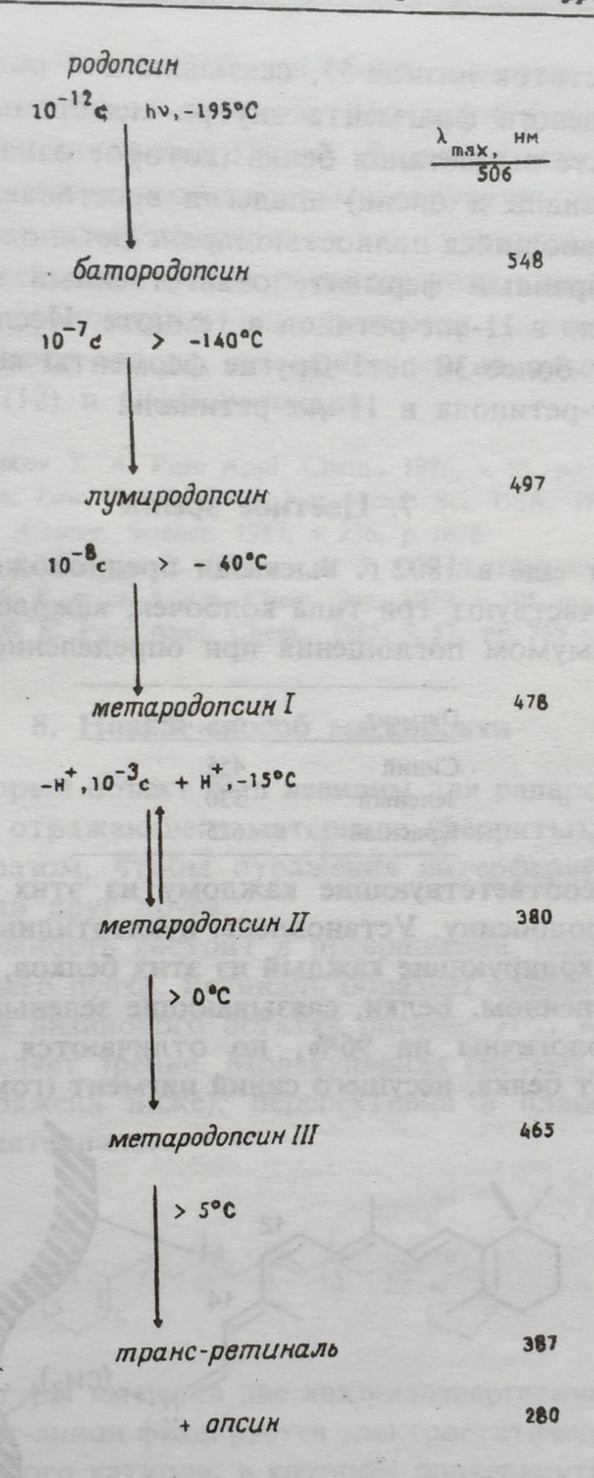
Сетчатка глаза содержит ретиналь — вещество, родственное витамину А. Ретиналь связан с белком, который называется опсином (мол. масса 38000). В молекуле ретиналя содержится сопряженная цепь, так что эта молекула поглощает свет в видимой области. В углеродной цепи ретиналя все двойные связи имеют Е-конфигурацию (или *транс*-конфигурацию).

Фоточувствительный пигмент палочек сетчатки глаза, являющийся 11-*цис*-изомером ретиналя (или неоретиналь b), связан с опсином при помощи основания Шиффа, образующего с остатком лизина-53 комплекс, называемый родопсином. Это протонирование шиффово основание образует водородную связь с акцепторным центром А, который представляет собой другой аминокислотный остаток белка (см. схему на с. 14).

Родопсин — это главный фоточувствительный пигмент сетчатки глаза. Поглощение фотона запускает согласованную миграцию двойных связей, в процессе которой $\pi$-электроны смещаются к положительному заряду, локализованному на С(5) (аллильный карбо-

катион содержит третичный углеродный атом и потому является стабилизированным). Связь C(11)—C(12) превращается в простую, и становится возможным внутреннее вращение вокруг этой связи. Одновременно с переносом электронов протон $H^+$ перемещается к азоту за время около 10 пикосекунд.

В результате поворота вокруг связи C(11)—C(12) молекула изомеризуется, переходя в более устойчивую *транс*-форму, геометрия которой отличается от геометрии *цис*-конфигурации и не может образовывать устойчивого комплекса с белком. Начинается целая серия (см. схему на с. 15) последовательных конформационных переходов, завершающаяся гидролитическим расщеплением шиффова основания и выцветанием белка.




Родопсин имеет максимум поглощения при 506 нм и большой коэффициент экстинкции (40000); таким образом, он приспособлен к восприятию солнечного света. Полипептидная цепь родопсина семь раз пересекает мембрану сетчатки. Карбоксильный и амино-концевые фрагменты этой цепи находятся по разные стороны от

мембраны. Остаток лизина-53, связывающий ретиналь, находится вблизи C-концевого фрагмента внутри мембраны.

В результате выцветания белка (которое означает расщепление на *транс*-ретиналь и опсин) альдегид восстанавливается в спирт $-CH_2OH$, являющийся полностью *транс*-ретинолом. В 1987 г. был открыт мембранный фермент, ответственный за изомеризацию *транс*-ретинола в 11-*цис*-ретинол в темноте. Исследователи искали этот фермент более 30 лет! Другие ферменты катализируют превращение *цис*-ретинола в 11-*цис*-ретиналь.

## 7. Цветное зрение

Томас Янг еще в 1802 г. высказал предположение, что в цветном зрении участвуют три типа колбочек, каждый из которых обладает максимумом поглощения при определенной длине волны.

| Пигмент | $\lambda_{макс}$, нм |
|---|---|
| Синий | 455 |
| Зеленый | 530 |
| Красный | 625 |

**Опсины, соответствующие каждому из этих трех пигментов, родственны родопсину. Установлены нуклеотидные последовательности ДНК, кодирующие каждый из этих белков, на 41% совпадающие с родопсином. Белки, связывающие зеленый и красный пигменты, гомологичны на 96%, но отличаются своей первичной структурой от белка, несущего синий пигмент (гомология на 43%).**

Каждый из трех типов колбочек (синие, зеленые и красные) содержит 11-*цис*-ретиналь, максимум поглощения которого в отсутствие белка находится при 376 нм. Различия между ними определяются генетическими особенностями структуры белка. Наканиши с сотрудниками идентифицировал эти структуры и разработал простую и убедительную модель распределения в них точечных зарядов: максимум поглощения 11-*цис*-ретиналя смещается под влиянием отрицательного заряда, находящегося на расстоянии около 3Å от атомов C(12) и C(14) ретиналя.

**Литература.** *Ovchinnikov Y. A.* Pure Appl. Chem., 1986, v. 58, pp. 725—736;
*Bernstein, Law, Rando.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1987, v. 84, p. 1849.
*Bridges, Alvarez.* Science, 1987, v. 236, p. 1678.
*Nathaus J., Thomas D., Hogness D. S.* Science, 1986, v. 232, pp. 193—202.
*Nakanishi K. et al.* J. Am. Chem. Soc., 1979, v. 101, pp. 7082, 7084, 7086.
*Nakanishi K.* Pure Appl. Chem., 1985, v. 57, pp. 769—776.

## 8. Новый способ маскировки

Чтобы некоторый объект был невидим для радаров, его можно покрыть слоями отражающего материала (ферриты), расположенными таким образом, чтобы отражения интерферировали между собой и погашали друг друга.

Другая возможность состоит в превращении тепловой энергии фотонов падающего пучка. Ретиналь образует шиффово основание с ε-аминогруппой лизинового остатка опсина; этот ансамбль, или родопсин, определяет зрение. Молекулярная система, родственная ретиналю (изображена ниже), перспективна в плане разработки маскирующего материала.

У этой структуры имеются две квазиизоэнергетические конформации. Перхлорат-анион фиксируется электростатическими связями вблизи органического катиона, в котором подчеркнутые атомы несут частичные положительные заряды. При этом атом кислорода аниона может взаимодействовать с положительно заряженным C(15) или два атома кислорода — с атомами C(13) и C(15). Пусть в состоянии покоя имеется ионная пара именно последнего типа. Поглощение фотона в микроволновом диапазоне индуцирует очень

2 Зак. 177

быстрый (в течение нескольких наносекунд) переход к ионной паре первого типа. Перхлорат-анион затем возвращается в свое исходное состояние с минимальной потерей тепловой энергии.

Остается лишь синтезировать достаточно многочисленные и разнообразные молекулы этого типа, которые могли бы поглощать в широком диапазоне радиочастот.

Литература. *Birge R. R., Murray L. P., Zidovertzki R., Knapp H. M.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 2090—2101; International Herold Tribune, 20 aug. 1987.

## 9. Полиамиды

Уоллес Карозерс (1896—1937) уже был известен как один из лучших американских органиков, когда директор исследовательского отдела компании «Дюпон де Немур» пригласил его (из Гарварда) в Уилмингтон с обещанием, что он сможет продолжать свои фундаментальные исследования. Несколько лет спустя в результате административной реорганизации у Карозерса появился новый патрон, взгляды которого не отличались широтой, свойственной его предшественнику. Он сразу же стал настаивать на том, чтобы Карозерс ограничился прикладными исследованиями. Результаты не заставили себя ждать — Карозерс изобрел полиамиды (или найлон). Через несколько месяцев ученый покончил с собой в номере гостиницы. Он был потрясен смертью своей сестры, к которой был очень привязан, однако, весьма вероятно, что его депрессия имела и другую причину, связанную с новым оборотом, который приняла его научная карьера.

Полиамид найлон-66 получают конденсацией адипиновой кислоты, содержащей шесть атомов углерода, с гексаметилендиамином также с шестью атомами углерода в молекуле при 280 °C. Из этого

сополимера получают искусственные волокна для изготовления одежды, армирования шин, изготовления подшипников и т. п.

За последние годы большую популярность приобрели полиамиды, образующиеся из ароматических мономеров. Например, конденсация хлорангидрида терефталевой кислоты (дихлортерефталата) с *п*-фенилендиамином дает кевлар. Такие полимеры обладают прекрасной термической устойчивостью (что определяется наличием ароматических циклов) и очень хорошими механическими свойствами. Кевлар находит применение при изготовлении пуленепробиваемых жилетов и парусов для гоночных яхт, из него делают арматуру для радиальных шин и сверхлегкие летательные аппараты и т. п.

Прочность кевлара в пять раз выше, чем у стали, и в 10 раз выше, чем у алюминия (в расчете на ту же массу). Он устойчив к растяжению, которое сопровождается меньшим разогревом, что и определяет его широкое применение при изготовлении каркаса для пневматических шин. Жизнь одного из знаменитых автогонщиков мира, Нельсона Пике, была спасена благодаря каске из кевлара.

Волокно кевлар производится в США с 1972 г. по технологии, разработанной в начале 60-х гг. В 1988 г. началось производство этого материала в Великобритании; общий объем его составляет около 7000 т в год, что должно удовлетворять потребности Европы.

**Литература.** Chem. in Britain, 1988, v. 24, p. 18.

## Глава 2

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. ЕНОЛИЗАЦИЯ. КОНДЕНСАЦИЯ ПО МИХАЭЛЮ

### 1. Ароматы енолов

$\beta$-Ионон, в котором карбонильная группа сопряжена с бутадиеном, имеет характерный запах фиалок.

В противоположность ему $\beta$-дамаскон — изомер $\beta$-ионона — обладает иным запахом, сочетающим ароматы некоторых фруктов, экзотических пряностей и хризантем.

Изображенный слева $\beta$-дикетон находится в состоянии кетоенольного равновесия. Один из таутомерных енолов сходен с $\beta$-иононом, другой — с $\beta$-дамасконом, и в результате этого $\beta$-дикетон сочетает в себе оба описанных выше запаха.

**Литература.** *Ohloff G.* Experientia, 1986, v. 42, pp. 271—279.

### 2. В семействе енолятов

Сквареновая $C_4O_4H_2$, кроконовая $C_5O_5H_2$ и родизоновая $C_6O_6H_2$ кислоты входят в семейство органических кислот, изученных Уэстом (R. West) из Висконсинского университета. Это сильные кисло-

ты с константами диссоциации р$K_1$ и р$K_2$ 1,7 и 3,2 (скквареновая), 0,5 и 1,5—2,0 (кроконовая), 3,1 и 4,9 (родизоновая). Сильную кислотность можно объяснить стабильностью сопряженных оснований, структура которых изображена выше. Эти сопряженные ароматические основания удовлетворяют правилу Хюккеля для дианионов скварата, кроконата и родизоната с двумя электронами в плоском моноцикле. Для каждого из этих дианионов можно нарисовать множество граничных мезомерных структур. Дополнительное указание в пользу ароматичности дианионов дают результаты определения длин связей: 1,469 Å ($C_4$); 1,457 Å ($C_5$) и 1,488 Å ($C_6$).

«Глубокие истины таковы, что их можно было бы предвидеть».

*Карл Краус*

## 3. Химические продукты, имеющие важные применения в промышленности. Формальдегид

Формальдегид, которому, между прочим, современные теории приписывают важную роль в происхождении жизни и который содержится в межзвездном веществе, получают главным образом путем каталитического окисления метанола. В США производство формальдегида составляет порядка 2,7 млн. т. в год (по данным за 1987 г.).

Формальдегид в основном применяется для получения мочевиноформальдегидных (30%) и фенолоформальдегидных (25%) смол, используемых в качестве связующего для древесных и слоистых пластиков, а также в виде пластмасс.

## 4. Бакелит

Одна из важнейших областей применения формальдегида — производство полимеров. Предшественником современных полиме-

ров был бакелит, полученный в начале XX в. В те времена из искусственных полимерных материалов был известен только целлулоид — термопластичный материал, получаемый из нитроцеллюлозы, который был изобретен Джоном Уэсли Хиаттом. Неудобство целлулоида, помимо всего прочего, состояло, например, в том, что отлитые из него бильярдные шары время от времени взрывались.

Лео Хендрик Бакеланд (1863—1944), химик бельгийского происхождения, обосновался в Соединенных Штатах. В 1907 г., подыскивая заменитель для натуральных лаков, он более или менее случайно открыл бакелит. Он установил, что при нагревании под давлением из фенола и формальдегида получается твердое вещество, которое размягчается при нагревании и затвердевает при охлаждении. Бакелит, который сначала изготовлялся компанией, основанной Бакеландом («Бакелит Корпорэйшн», 1910—1939), все еще находит широкое применение в качестве клеющего вещества, при изготовлении литьевых пластмасс и даже в головках ракет.

### 5. Природное соединение, содержащее карбонильную группу и $\alpha,\beta$-ненасыщенную связь

Один из видов тлей *Utetheisa ornatrix* отличается тем, что их личинки обоего пола питаются только листьями растений семейства *crotolaires.* Алкалоиды, вырабатываемые этими растениями, накапливаются в организме насекомых, защищая их от нападения со стороны других насекомых, например, пауков.

Кроме того, самцы перерабатывают эти алкалоиды с образованием показанного ниже бициклического соединения, которое является половым феромоном.

К чему приводит такое двойное использование одного и того же алкалоида? Во время оплодотворения самцы передают самкам алкалоид; последние помещают его в свои яйца, что впоследствии защищает их от нападений (для доказательства этого утверждения выполнены все необходимые контрольные опыты).

Таким образом, показанное выше бициклическое соединение можно рассматривать как химическое «послание», сообщающее самкам, что самец будет хорошим отцом в том смысле, что обеспечит защиту (при помощи алкалоида) потомства. Отсюда становится ясным смысл выбора этого двойственного процесса в ходе эволюционного отбора.

**Литература.** *Meinwald J.* Ann. NY Acad. Sci., 1986, v. 471, pp. 197—207.

## 6. Этюд в красном

Сопряжение *п*-бензохинона — окисленной формы бензольного производного (гидрохинон) с двумя гидроксилами в *п*-положении — с другими ненасыщенными соединениями часто дает сильно окрашенные вещества.

Первый из приведенных ниже примеров — это ализарин, красно-оранжевый краситель. Раньше этот пигмент, извлекаемый из марены красильной (*Rubia tinctorum*), использовали для крашения хлопчато-бумажных тканей (турецкий красный) с солью алюминия в качестве протравы. Красные штаны французских солдат, окрашенные этим красителем, были прекрасной мишенью. Разорение производителей марены было вызвано одновременно двумя обстоятельствами: переходом на синтетический ализарин и отказом французской армии от обмундирования красного цвета.

Выделение ализарина из марены описано в работе: *Colin, Robiquet.* Ann. Chim. (Phys.), 1827, v. 34, p. 225.

Первый синтез ализарина описан в работе: *Graebe, Liebermann.* Liebigs Ann. Supp., 1870, Bd. 7, S. 257.

**Ниже изображена молекула красно-коричневого красителя из листьев кустарника семейства дербенниковых *Lawsonia inermis*:**

В кожуре ореха содержится краситель, окрашивающий кожу в коричневый цвет. Эта окраска вызвана присутствием вещества юглона (латинское название орешника *Juglans regia*) — окисляющегося на воздухе соединения класса гидрохинонов.

Эхинохром А — красный пигмент из яиц морского ежа (*Arbacia pustulosa*).

**Витамины $K_2$ (*n* от 1 до 13) или менахиноны, обладающие кровоостанавливающим действием, вырабатываются некоторыми симбиотическими микроорганизмами в желудочно-кишечном тракте.**

Кермес — один из самых старых и известных красителей (к ним относится и венецианский розовый). Кермес, получаемый из высушенных насекомых *Coccus ilicis*, состоит в основном из кермесовой кислоты (R = H). Препарат того же типа, что и кермес, — карминовую кислоту (R = $C_6H_{11}O_5$—глюкоза) — главный компонент кармина, экстрагируемого из кошенили, — получают из червей, паразитирующих на некоторых видах мексиканских кактусов (*Coccus cacti*).

## 7. Использование реакции Михаэля в синтезе стероидов

Присоединение по Михаэлю енолята 2-этилциклопентандиона-1,3 к сопряженному кетону, изображенному на следующей стр., приводит к 1,4-аддукту с выходом 97%. Енолят образуется под действием метанольного раствора поташа.

Этот аддукт Михаэля, является предшественником многих стероидных гормонов в биомиметических синтезах, разработанных проф. У. С. Джонсоном из Стэнфордского университета. Двойная конденсация по типу альдольной с образованием двух новых углерод-углеродных связей приводит к тетрациклической системе, характерной для стероидов, а если говорить конкретнее, то стероидов ряда эстрона.

Другой путь получения стероидов также ряда эстрона (взят в рамку) дает вариант реакции Михаэля, разработанный Торговым. При этом в качестве акцептора Михаэля вместо кетона служит аллиловый спирт. Удаление $OH^-$ в качестве нуклеофуга приводит к образованию аллильного катиона. В сущности, акцептор Михаэля, если свести его к самой простой форме, это и есть алллильный катион. При использовании того же донора Михаэля, что и в предыдущем случае, енолят образуется также действием метанольного раствора поташа, давая затем аддукт с выходом 70%.

**Литература.** *Smith H., Watson D. H. P. et al.* J. Chem. Soc., 1964, p. 4472.
*Anachenko S. N., Torgov I. V.* Tetrahedron Lett., 1963, p. 1553.

MeO +

MeO ≡ MeO HO MeO OH + MeO

## 8. Циклизация по Робинсону. Эффект растворителя

Донор Михаэля в этом случае представляет собой сильно поляризованную этиленовую связь между атомом азота (донором) и карбонильной группой (акцептором). Циклизация по Робинсону осуществляется в присутствии ацетата натрия (в качестве реагента) и водной уксусной кислоты, вызывающей гидролиз амина в конце реакции.

Если в качестве растворителя использовать бензол, обладающий низкой диэлектрической проницаемостью, то наблюдается впечатляющая стереоселективность 10 : 1 в пользу образования бицикла, в котором две метильные группы находятся в *транс*-конфигурации.

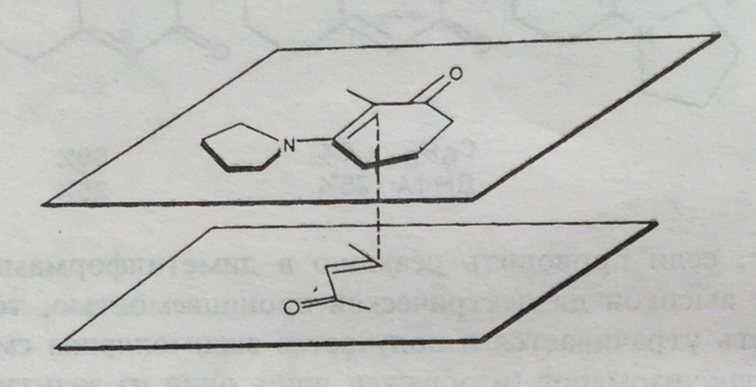
$C_6H_6$ 6% 59%
ДМФА 25% 25%

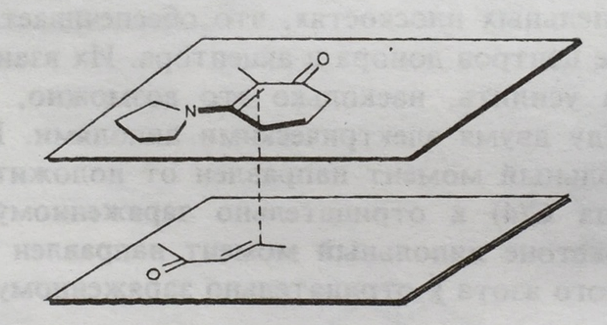
И наоборот, если проводить реакцию в диметилформамиде, растворителе с высокой диэлектрической проницаемостью, то стереоселективность утрачивается и получается эквимолярная смесь двух *цис-* или *транс-*изомеров (изображен лишь один из энантиомеров).

Стереохимия, т. е. образование *цис-* или *транс-*конфигурации, определяется в процессе образования первой углерод-углеродной связи на стадии присоединения по Михаэлю. Оба партнера размещаются в параллельных плоскостях, что обеспечивает максимальное перекрывание центров донора и акцептора. Их взаимная ориентация стремится усилить, насколько это возможно, кулоновское притяжение между двумя электрическими диполями. В сопряженном кетоне дипольный момент направлен от положительно заряженного углерода C(4) к отрицательно заряженному кислороду O(1). В енаминокетоне дипольный момент направлен от положительно заряженного азота к отрицательно заряженному кислороду.

Такое кулоновское взаимодействие между диполями способствует образованию переходного состояния реакции присоединения по

Михаэлю. Поскольку диполи антипараллельны, это может приводить как к *цис*-конфигурации продукта (вверху), так и к *транс*-конфигурации (внизу).




По сравнению с ситуацией, ведущей к *транс*-конфигурации, переходное состояние для *цис*-аддукта, определяемое электростатическим взаимодействием, дестабилизируется стерическими взаимодействиями двух метильных групп.

Растворитель с низкой диэлектрической проницаемостью (бензол), характеризующийся большими электростатическими взаимодействиями, способствует образованию изомера, в котором две метильные группы находятся в *транс*-конфигурации. При возрастании диэлектрической проницаемости на порядок (переход от бензола к диметилформамиду) кулоновское взаимодействие во столько же раз ослабляется. При этом партнеры взаимно ориентированы не столь жестко, и преимущество *транс*-конфигурации утрачивается.

**Литература.** *Cates R. M., Shaw J. E.* Chem. Comm., 1968, p. 47.

## 9. Стереоселективность при циклизации по Робинсону

Изображенный ниже на схеме реакции циклогексанон реагирует с метилвинилкетоном с образованием декалона, у которого циклы соединены в *цис*-конфигурации. Присоединению по Михаэлю предшествует енолизация этого циклогексанона (с помощью этилата натрия в этаноле) при −10 °С. Наиболее стабильный енолят (по положению, замещенному метильной группой) представляет собой донор Михаэля. Часто наблюдается, что реакция Михаэля проходит под термодинамическим контролем; это объясняет наблюдаемую региоселективность.

Что касается стереоселективности, то циклогексанон (все так же в условиях термодинамического контроля) имеет две метильные и изопропилиденовые экваториальные группы (*e*). Это удерживает метилвинилкетон в аксиальном положении (*a*).

На второй стадии циклизации по Робинсону смесь этилата натрия с этанолом енолизует метилкетон и карбанион присоединяется по карбонилу цислогексанона, причем с наиболее доступной стороны в том же полупространстве. Отсюда и образование исключительно *цис*-декалона.

**Литература.** *Marshall J. A., Bundy G. L., Fanta W. I.* J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 3913.

### 10. Применение циклизации по Робинсону для промышленного синтеза эстрона (процесс Русселя—Улафа)

2-Метилциклопентандион-1,3 региоселективно образует енолят в положении 2, который присоединяется к акцептору Михаэля, указанному ниже на схеме реакции. Образующийся трикетон не выделяют: он тут же циклизуется, давая продукт циклизации по Робинсону.

H + :B Ar Ar :B Ar = Ar HO

Для перехода к эстрону потребуется еще несколько стадий. Эстрон — женский половой гормон, контролирующий овуляцию, а

затем образование и выделение женского молока при участии своих метаболитов эстрадиола и эстриола.

«Вас удивит, как трудно бывает преобразовать действие в мысль».

*Карл Краус*

## 11. Следы крови на церковных облатках

Появление следов крови на церковных облатках объясняется деятельностью весьма распространенных непатогенных бактерий *Serratia marcesens*, известных также под названием *Chromobacterium prodigiosum*, которые выделяют интенсивно окрашенный в красный цвет пигмент.

Это чудо поражало воображение наших предков. Во времена религиозной нетерпимости — сошлемся при этом на книгу Майера и Кука «Химия натуральных красителей» (*Mayer F., Cook A. H.* Chemistry of Natural Coloring Matters. — N. Y.: Reinhold, 1943) — существовало поверье, что «святые облатки были отмечены Иисусом и кровоточили. Преступника легко находили и часто приговаривали к сожжению или к смерти по этому признаку. Толпы людей встретили свою смерть по воле провидения».

Ответственный за это явление пигмент был выделен и получил название продигиозин (от лат. *prodigiosus* —чудотворец). Он имеет структуру производного трипиррола с сильным сопряжением, отсюда и окраска. Я позаимствую из его первого синтеза одну реакцию, представляющую интерес своим механизмом; она наглядно иллюстрирует некоторые представления, развитые в первых двух главах этого курса.

**Литература.** *Rapoport H., Holden K. G.* J. Am. Chem. Soc., 1962, v. 84, pp. 635—642.

Реакция начинается присоединением по Михаэлю, донором в которой служит отрицательно заряженный атом азота (сопряженное основание $\alpha$-аминоэфира), а акцептором — сильно поляризованная этиленовая связь с группой $EtO^{(-)}$ при $\alpha$-углеродном атоме и двумя сложноэфирными группами акцепторного характера (A = $-COOEt$)

A=COOEt

при β-углеродном атоме. Этот аддукт Михаэля (M) разряжается путем конверсии двойной связи C=C и отщепления этилатного фрагмента $EtO^{(-)}$. Такой фрагмент представляет собой хорошую уходящую группу, поскольку отрицательный заряд сосредоточен на акцепторном атоме кислорода. Енамин (N) находится в равновесии со своим сопряженным основанием (O), поскольку метиленовая группа в енамине между атомом азота и сложноэфирной группировкой является активированной и легко отщепляет протон под действием такого основания, как, например, $EtO^{(-)}$. Образующийся при этом карбанион O связывается с ближайшей к нему карбонильной группой. Запущенная таким путем реакция присоединения-фрагментации приводит в результате последующего отщепления фрагмента $EtO^{(-)}$ к циклической молекуле P. Превращение O → P представляет собой конденсацию Кляйзена. Молекула P содержит

енолизующуюся связь C—H, кислотность которой определяется двумя соседними группами C=O циклического кетона и сложного эфира. В результате P находится в равновесии с енольной формой Q, стабилизированной сверх того своей ароматичностью (шесть электронов в плоском моноцикле). Вследствие такой стабилизации реакционный центр в структуре Q находится уже не в цикле, а на сложноэфирной группе, которая присоединена к атому азота. Карбонильная группа может присоединить один из ранее отщепившихся фрагментов $EtO^{(-)}$, что приводит к образованию промежуточного соединения R, которое сразу же стабилизируется путем отщепления этилкарбоната и сопряженного основания конечного продукта — пиррольного производного S.

## Глава 3

# КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

### 1. Распознавание молекулярных фрагментов, которые могут быть синтезированы путем альдольной конденсации

Антибиотик рифамицин служил целью многих проведенных недавно больших синтезов. Замыкающий мостик его циклической структуры можно считать эквивалентным тиоэфирной группе. В структуре рифамицина содержатся восемь асимметрических атомов углерода, так что возможны 256 стереоизомеров!

Выявим симметрию, свойственную фрагменту цепи C(18)—C(28) тиоэфира (или соответствующего простого эфира); для этого достаточно окислить спиртовую группу в положении 23 и гидратировать двойную связь C(18)—C(19).

Теперь в этом ретросинтетическом анализе можно расчленить цепь с билатеральной симметрией, чтобы выявить энантиомерные единицы A и A′, B и C. Каждый из энантиомеров A и A′ в чистом виде можно получить реакцией альдольной конденсации; они содержат характерный фрагмент —O—C—C—C=O. С другой стороны, всю структуру A, B, C, A′ можно получить стереоселективно, также используя альдольную конденсацию. Масамуни с сотр. из Массачусетсского технологического института сумели получить таким образом тиоэфир в 18 стадий с общим выходом 30% и суммарной стереоселективностью 80% (сравните эти результаты с результатами, полученными методом Киши в Гарвардском университете: 51 стадия, выход 0,7%, стереоселективность 50% или 48 стадий, 3,1% и 74%; или 45 стадий, 4,3% и 75% соответственно).

**Литература.** *Masamune S., Imperiali B., Garvey D. S.* J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, pp. 5528—5531.

## 2. «Музыкальное родство» альдольной конденсации

Одним из тех, кто открыл реакцию альдольной конденсации, был Александр Бородин (1833—1887), другим автором этой реакции был француз Вюрц. Мало кому известно, что этот русский композитор был выдающимся химиком. Предметом его диссертации (1858 г.), которую он выполнял под руководством Николая Зинина (известного прежде всего тем, что в 1842 г. он открыл восстановление нитробензола до анилина), было сравнительное изучение биохимии фосфорных и мышьяковых кислот.

Зинин призывал Бородина сделать выбор между химией и музыкой, поскольку музыка мешала его научной деятельности. Точно так же, в музыковедческих работах высказываются сожаления по поводу малочисленности его музыкальных сочинений из-за того, что ему мешала профессиональная деятельность ученого-химика!

В 1864 г. Бородин унаследовал от Зинина кафедру органической химии в Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге. Кроме работ по альдольной конденсации он изучал также ароматические амины, фторорганические соединения (первым получил фтористый бензоил $C_6H_5COF$) и ввел в обиход бромдекарбоксилирование солей серебра:

$$RCOOAg + Br_2 \rightarrow RBr + CO_2 + AgBr$$

Эта реакция сейчас известна как реакция Хунсдиккера.

Кроме Римского-Корсакова другим большим другом Бородина

был Ференц Лист, с которым он познакомился в Иене в 1877 г., когда сопровождал двух своих аспирантов на защиту диссертации в Иенский университет.

**Литература.** *Бородин А.* Бюлл. С.-Петербургской АН, 1864, т. 7, с. 463, J. Prackt. Chem., 1864, Bd. 93, s. 413; Журн. Русск. хим. общ., 1869, т. 1, с. 214; 1870, т. 2, с. 90; 1872, т. 4, сс. 207—209; Журн. хим.-физ. общ., 1873, т. 5, сс. 386, 410; Ber. 1870; Bd. 3, ss. 423, 552; 1872, Bd. 5, ss. 480, 481; 1873, Bd. 6, ss. 982; J. Chem. Soc., 1874, v. 27, p. 145.

*Rae I. D.* Chem. in Australia, May 1987, p. 144.

*Kauffman G. B., Rae I. D., Solov'ev Y. I., Steinberg C.* Chem. Eng. News, 1987, Feb. 16, pp. 28—35.

*Kauffman G. B., Solov'ev Y. I., Steinberg C.* Ed. in Chem., 1987, v. 24, pp. 138—140.

*Wirtz C. A.* Compt. Rend., 1872, v. 74, p. 1361; 1873, v. 76, p. 1165.

### 3. Промышленные применения альдольной конденсации

Альдольная конденсация ацетона катализируется основаниями:

$$(H_3C)_2C{=}O \;+\; H_3C{-}\underset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 \xrightarrow{OH^-} (H_3C)_2C(OH){-}CH_2{-}C({=}O){-}CH_3$$

Продукт реакции в результате дегидратации, катализируемой кислотами, образует оксид мезитила:

$$\xrightarrow{-H_2O} (H_3C)_2C{=}CH{-}C({=}O){-}CH_3$$

Гидрирование оксида мезитила на металлических катализаторах (медь, никель) дает метилизобутилкетон:

$$\xrightarrow[\text{катализатор}]{+H_2} (H_3C)_2CH{-}CH_2{-}C({=}O){-}CH_3$$

В различных вариантах реакции степень превращения ацетона составляет от 30 до 50%, а селективность по метилизобутилкетону от 83 до 95%. Метилизобутилкетон, как и другие продукты альдолизации ацетона, применяют в качестве растворителя для ацетата целлюлозы, ацетобутирата целлюлозы, акриловых смол, при очистке органических продуктов методом жидкостной экстракции, при очистке минеральных масел от предельных углеводородов, при

производстве красок, а также при экстракции ниобия и тантала из их минералов. Компания «Дейче Тексако» имеет установку общей производительностью по метилизобутилкетону около 25 000 т в год.

### 4. Другое важное промышленное применение альдольной конденсации

Конденсацией формальдегида с изобутиральдегидом в щелочной среде получают промежуточный $\beta$-альдоль, гидрирование которого приводит к неопентилгликолю.

$$HCHO + (CH_3)_2CH{-}CHO \xrightarrow[2)\ H^+]{1)\ OH^-} (CH_3)_2C(CH_2OH){-}CHO \xrightarrow{+H_2} (CH_3)_2C(CH_2OH)_2$$

Последний производится в количестве около 20 000 т в год. Его используют в смазочных маслах, при производстве красок, некоторых полиэфиров, а также в качестве пластификатора.

На первой стадии альдольного присоединения формальдегид выступает в качестве акцептора, а изобутиральдегид благодаря своей енолизации выполняет роль донора. Имеется две причины такой селективности в ситуации, когда смесь содержит два альдегида: формальдегид не может образовать енол, поскольку у него нет атома H в $\alpha$-положении и, кроме того, карбонильная группа формальдегида более доступна (сравним водород и изопропильную группу, создающую стерические затруднения).

Сократ. «Значит, на самом деле оказывается, что это не так, как нам только что представлялось, (...) что полезное, пригодное, способное к благу и есть прекрасное. Нет, это допущение, если только возможно, еще смешнее прежних (...)».

*Платон.* Диалоги. М.: Мысль, 1968, т. 1, с. 175

## 5. Альдольная конденсация и «большие» органические синтезы

Альдольная конденсация — одна из важнейших реакций, используемых специалистами по органическому синтезу: она позволяет, во-первых, создать новую углерод-углеродную связь и, во-вторых, из четырех возможных стереоизомеров получить лишь один.

Примером может служить синтез одного из сесквитерпенов — лонгифолена, — проведенный Опполцером в две стадии.

1. Фотохимическое ($2\pi + 2\pi$)-циклоприсоединение двух циклопентенов. При этом за счет енолизации циклопентанона получают енольную форму в предравновесном состоянии, которая фиксируется в виде сложного эфира. В результате циклоприсоединения образуется тетрациклическая система, содержащая фрагмент лонгифолена бицикло[2.2.1]гептан.
2. Раскрытие цикла. Напряженный циклобутан, образовавшийся на предыдущей стадии, размыкается. При этом получается семичленный цикл, который также содержится в лонгифолене.

1) $PhCH_2OCOCl$

2) $h\nu$

$OCOCH_2Ph$

$H_2, Pd/C$

Размыкание цикла следует по пути спонтанной ретроальдольной реакции. Действительно, фотохимический аддукт содержит фрагмент —O—C—C—C=O, характерный для альдолей. Поскольку альдольная реакция — равновесный процесс, возможна также и обратная ей реакция. В этом частном случае движущей силой ретроальдольной реакции является размыкание напряженного малого цикла, которое, по всей вероятности, запускается гидрогенолизом сложноэфирной группы.

RO:

≡

RO

C

C=O

C

В ретросинтетической перспективе трициклический дикетон эквивалентен (с точки зрения альдольной конденсации) тетрациклическому $\beta$-кетону, взятому в рамку (R = H).

Последний в свою очередь можно расщепить на циклопентен и циклопентенол (R = H). Фотохимическое ($2\pi + 2\pi$)-циклоприсоединение облегчается тем, что они уже связаны карбонильным мостиком.

Синтез лонгифолена, столь изящный благодаря своей краткости (см. дополнительное замечание ниже), воспитывает хороший стиль. Кори четырнадцатью годами ранее провел синтез лонгифолена, который представляет собой один из классических «больших» синтезов. Опполцер, взявший разрабатывать новый путь синтеза, естественно, сопоставлял свой подход с работой своего знаменитого предшественника. В этом сопоставлении явно присутствуют элементы эстетики. Точно так же, как Брамс сочинил «Вариации на тему Гайдна», а Равель — «Могилу Куперена», Опполцер создал свой маленький шедевр, отдав дань уважения Кори, но в то же время показав себя равным ему.

**Замечание.** Первоначальное получение бицикла, «увенчанного» карбонилом, осуществляется путем присоединения енаминового производного циклопентанона к хлорангидриду циклопентен-2-карбоновой кислоты.

Заключительные стадии синтеза таковы:

3. Взаимодействие осуществляется по более доступной карбонильной группе циклогептанона через последовательность реакций до получения $>C(CH_3)_2$ с приме-

$$>C=O \rightarrow >C=CH_2 \rightarrow >C<(CH_2)(CH_2)$$

нением реактива Виттига $Ph_3P{=}CH_2$, а затем метилениодида $CH_2I_2$ в присутствии пары медь — цинк (в условиях реакции Симмонса — Смита). Далее следует гидрогенолиз циклопропана молекулярным водородом с участием платины в качестве катализатора в кислой среде.

4. Введение *эндо*-метильной группы по $\alpha$-углеродному атому (относительно карбонильной группы) циклопентанона: енолизация с помощью $LiNR_2$ с последующим алкилированием метилиодидом $CH_3I$.
5. Превращение в лонгифолен. Действие реактива Виттига $Ph_3P{=}CH_2$ на карбонильную группу снова приводит к образованию двойной этиленовой связи.

**Литература.** *Oppolzer W., Godel J.* J. Am. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 2583.

## 6. Синтез афродизиака

Кантаридин — активное начало (раздражающе нарывного действия) «шпанской мушки» *Cantharis vesicatoria*, выделенный в 1810 г. фармацевтом Робике, был синтезирован Вудвордом в 1941 г. Мы приведем синтез по Шторку в варианте Бючи. Сначала проводят присоединение по Дильсу—Альдеру при 100 °C в этаноле (стадия *1*) с последующим восстановлением литийалюминийгидри-

дом [$-COOMe \rightarrow -CH_2OH$ (стадия *2*)]. Затем осуществляют этерификацию метансульфохлоридом MsCl [$-CH_2OH \rightarrow -CH_2OMs$ (стадия *3*)] и эффективное замещение при помощи $EtS^{(-)}K^{(+)}$: $-CH_2OMs \rightarrow -CH_2SEt$ (стадия *4*). Трициклическое соединение, содержащее две сульфированные цепи, подвергают окислению тетраоксидом осмия в темноте, а затем гидролизу сульфитом натрия в водно-спиртовой среде (стадии *5* и *6*). В результате циклогексен превращается в циклогександиол-1,2. Десульфирование на никеле Ренея дает трициклический гликоль, в котором два фрагмента $-CH_2SEt$ превращаются в метильные группы (стадия *7*). Расщепление этого гликоля иодной кислотой (стадия *8*) приводит к промежуточному диальдегиду, который, минуя выделение, подвергают действию сравнительно слабого основания ацетата пиперидина (стадия *9*), который вызывает альдольную конденсацию с последующей дегидратацией образовавшегося продукта. Это и приводит к кантаридину.

Отметим, что все промежуточные продукты этого синтеза симметричны (плоскость симметрии проходит через мостиковый кислород). Лишь на последней девятой стадии в процессе альдольной конденсации появляется дисимметрия. Таким образом, сам по себе этот синтез приводит к рацемической смеси.

**Литература.** *Robiquet*. Ann. Chim. [1], 1810, v. 76, p. 307, *Stork G., Van Tamelen E. E., Friedman L. J., Burgstahler A. W.* J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 384. *Büchi G., Carlson G. A.* J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 5336.

## 7. Альдольная конденсация и механическая прочность сухожилий

Коллаген, этот самый распространенный белок млекопитающих (четверть от всей массы белка), представляет собой ансамбль фибриллярных белков. Коллаген содержится в костях, хрящах, зубах, сухожилиях, коже, стенках кровеносных сосудов и т. п.

Механическая прочность коллагеновых нитей повышается благодаря образованию поперечных связей, т. е. мостиков между отдельными полипептидными цепями. Так, например, у крыс коллаген весьма прочного ахиллесова сухожилия содержит гораздо больше поперечных связей, чем гибкий коллаген хвоста.

На первой стадии $\varepsilon$-аминогруппы лизина при помощи лизиноксидазы окисляются в альдегид.

Затем возможно образование сетки поперечных связей по реакции альдольной конденсации:

$$\text{HN}-\text{HC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^{(+)}(-\text{C=O}) \longrightarrow \text{HN}-\text{HC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}\,(-\text{C=O})$$

$$\text{HN}-\text{HC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}\,(-\text{O=C}) \quad + \quad \text{H}(\text{O}=)\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}(-\text{NH})(-\text{C=O})$$

$$\downarrow$$

$$\text{HN}-\text{HC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{NH};\quad \text{O=C}; \quad \text{O=C}-\text{H}; \quad \text{C=O}$$

Образование сетки поперечных связей может, таким образом, осуществляться двумя путями:

1) путем присоединения по двойной связи C=C альдольного мостика имидазольного цикла гистидинового остатка;

$$\text{HN}-\text{HC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{N}_{\text{имидазол}}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH})-\text{C=O})-\text{C}(\text{H})(\text{CHO})-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(-\text{NH})(-\text{C=O})$$

2) альдегидная группа, присутствующая в этом двойном соединении альдоля с гистидином, может затем реагировать с образованием шиффова основания с другой боковой группой, например гидроксилизина.

Таким путем можно соединить до четырех цепей коллагена, что повышает жесткость и прочность коллагеновых волокон.

Существует патология, латиризм, вызванная употреблением таких пищевых продуктов, как фасоль или бобы; в семенах этих растений содержится $\beta$-аминопропионитрил, подавляющий окисление в альдегиды $\varepsilon$-аминогрупп лизина.

«Несчастные, несчастные, прочь руки ваши от бобов!»

*Эмпедокл.* Фрагмент 141

## 8. Важные химические продукты. Винилацетат

Винилацетат $CH_3-CO-O-CH=CH_2$ получают в основном взаимодействием в газовой фазе уксусной кислоты $CH_3COOH$ с этиленом $CH_2=CH_2$ и кислородом. Производство винилацетата в США составляет около 1 млн. т в год.

Из винилацетата получают главным образом полимеры (55%), поливиниловый спирт (20%), а также различные сополимеры с масляным альдегидом, этиленом, хлорвинилом (20%).

Имеются три основных направления использования винилацетата:

1) клеи, адгезивы (35%),
2) краски на латексной основе для внутренних работ (30%),
3) упаковочные материалы для бумаги и текстиля (25%).

## 9. Недостаток тиамина и синдром Корсакова

Первое неполное описание этого заболевания было дано русским врачом Сергеем Корсаковым (1854—1890) в 1887 г.

«Нарушается только память о недавних событиях. Недавние впечатления стираются первыми. Больной правильно вспоминает более давние события. В результате его сообразительность, живость ума, смекалка остаются практически ненарушенными».

Это неврологическое заболевание, встречающееся у некоторых алкоголиков, а также лиц с генетической предрасположенностью в условиях несбалансированного питания, вызывается разрушением сосцевидных тел головного мозга из-за недостатка тиамина в пище.

Тиамин в форме своего пирофосфатного производного, равно как и сопряженное ему основание, которое обозначено символом $Tz^{(-)}$, служит простетической группой (т. е. небелковой частью) фермента транскетолазы, который осуществляет конденсацию са-

харов типа кетозы с альдегидами. На первой стадии идет нуклеофильное присоединение $Tz^{(-)}$ по карбонильной группе кетозы. Продукт присоединения расщепляется на второй стадии с образованием молекулы альдегида $R^3CHO$ и активированного гликоальдегидного фрагмента. Благодаря активации происходит сшивка фрагмента C=C=N более устойчивого при линейной конфигурации. Тиамин служит таким образом переносчиком двууглеродного фрагмента $-CO-CH_2OH$. На второй стадии — расщеплении — происходит реакция ретроальдолизации.

Активированная гликоальдегидная структура может затем конденсироваться с другим альдегидом RCHO, что приводит к новой кетозе, освобождаемой ферментом в реакции, обратной первой стадии присоединения, с регенерацией $Tz^{(-)}$.

Было показано, что транскетолаза больных, страдающих синдромом Корсакова, связывает тиаминпирофосфат $Tz^{(-)}$ в 10 раз менее эффективно, чем тот же фермент у здоровых людей.

**Литература.** *Страйер Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ.:—М.: Мир, 1984—1985.

# Глава 4

## НЕКОТОРЫЕ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ (ХИМИЧЕСКАЯ, РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ)

**Поскольку на протяжении всего нашего курса встречаются примеры селективности, представим здесь лишь некоторые из них.**

### 1. Механизм действия фумаразы

Одна из стадий цикла лимонной кислоты (или цикла Кребса) состоит в превращении фумаровой кислоты в яблочную. Когда про-

цесс проводят в тяжелой воде, единственным продуктом реакции является (—)-малат в *эритро*-конфигурации.

Этот опыт показывает, что присоединение воды осуществляется в *анти*-положениях ($H^{(+)}$ и $OH^{(-)}$) и что, с другой стороны, это присоединение является энантиоспецифичным, т. е. фермент различает две стороны этиленовой связи. Электрофильное присоединение $H^{(+)}$ идет только с нижней стороны, тогда как нуклеофильная атака осуществляется только с верхней стороны.

Из этих стереохимических данных можно извлечь кое-какую информацию о строении активного центра фумаразы: положении положительных зарядов, стабилизирующих две карбоксильные группы, присутствии кислотной группы А—Н, способной протонировать с нижней стороны, вероятном существовании осно́вной группы В:, способной депротонировать молекулу воды, атакующую субстрат с верхней стороны.

Литература. *Chottard J. C., Depezay J. C., Leroux J. P.* Chimie fondamentale, Hermann, Paris, 1982, III-137.
*Страйер Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1984—1985.

## 2. Как сделать зомби

Во время второй кругосветной экспедиции на корабле «Резолюшн» капитан Кук открыл Новую Каледонию. 8 сентября 1774 г. на борт корабля была доставлена неизвестная рыба, полученная от канаков. Прежде чем передать эту рыбу коку, натуралист, участвовавший в экспедиции, сделал ее описание и рисунок.

Дальнейшее известно нам из судового журнала Кука. «К счастью для нас эти операции заняли так много времени, что удалось приготовить лишь икру и печень. Г-н Форстер и я сам всего лишь попробовали блюдо. К трем-четырем часам утра нас охватила ужасная слабость во всех членах. Это сопровождалось притуплением чувствительности, как если бы мы приближали к огню замерзшие руки и ноги. У меня почти исчезло осязание. Я не различал тяжелые и легкие предметы, кружка с водой и перо казались одинаково тяжелыми. Нас обоих рвало, а затем выступил обильный пот. После этого мы почувствовали себя значительно лучше. К утру одна из свиней, которая съела внутренности этой рыбы, была мертва. В то же утро на борт корабля явились индейцы и, увидев рыбу, сразу же дали нам понять, что ее не следует есть. Они выразили на счет рыбы явное отвращение».

В этом отчете об экспедиции Форстер отмечал, что речь идет о рыбе подотряда *Tetraodon* по классификации Линнея, многие представители которого известны своей ядовитостью.

Японцы, тем не менее, любят полакомиться этой рыбой и назы-

вают ее «фугу». Несмотря на тщательность, с которой ее чистят, отчасти из-за того, что считается, что внутренности придают блюду тонкий вкус, отравления рыбой фугу довольно часты. За период 1956—1958 гг. зафиксировано 745 отравлений, из которых 420 со смертельным исходом. Яд, вызывающий эти отравления, тетродотоксин, содержится также в организме некоторых саламандр (причем не только у взрослых особей, но и в яйцах и эмбрионах), в особенности рода *Taricha*.

В приведенной ниже таблице сравнивается токсичность некоторых ядов по данным, полученным на мышах:

| Вещество | Минимальная летальная доза, мкг/кг |
|---|---|
| Цианид натрия | 10 000 |
| Мускарин (*Amanita muscaria*) | 1 100 |
| Кураре | 500 |
| Стрихнин | 500 |
| Тетродотоксин | 8 |

Столь высокая токсичность так поражает воображение, что Ян Флеминг использовал это в своей серии, посвященной Джеймсу Бонду. В романе «Из России с любовью» секретный агент лишился сознания в результате микроскопического ранения, нанесенного спрятанным ножом. В романе «Доктор Но» автор разъясняет, что лезвие ножа было отравлено тетродотоксином.

Известно, что потенциал действия нервных клеток определяется проницаемостью мембраны аксона для ионов натрия и калия. Тетродотоксин является высокоэффективным ядом, поскольку он закупоривает мембранные каналы, по которым перемещаются ионы натрия. В результате подавляется распространение импульса вдоль нейрона. То же самое происходит с возбудимыми мембранами мышечных волокон, что и вызывает паралич дыхания. К подавлению двигательных функций добавляется анестезия, уже описанная капитаном Куком.

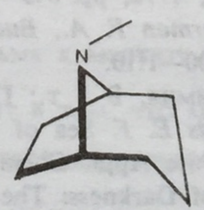
Подобно яду кураре, тетродотоксин стал важным средством исследований в физиологии и нейрохимии. С его помощью было, например, установлено, что мембрана аксона содержит в среднем двадцать натриевых каналов на квадратный микрон.

Представляет интерес вопрос о биологической функции этого яда для тех рыб, которые его содержат. Они относятся к подотряду *Tetraodon Sphoeroides*: это название происходит от характерной

особенности их поведения. Когда на них нападают, они набирают много воды и раздуваются, принимая шарообразную форму. Это должно отпугивать нападающего или затруднять их поедание. Токсин, вероятно, способствует выживанию вида. Об этом пишет романист Джон Стейнбек, касаясь рыб вида *Sphoeroides lobatus* из Южной Калифорнии, которые известны там под названием «боутете».

> «Боутете — рыба вялая, довольно медлительная, без оборонительного оружия. Она не очень-то умеет прятаться, спасаться или нападать... Стала ли она вырабатывать яд в качестве защиты, вместо быстроты и хитрости? Или, быть может, будучи ядовитой и малопривлекательной, она смогла обойтись без быстроты и проворства. Человек, живущий в безопасности, быстро теряет способность защищаться и нападать. Боутете, которой не нужна ни сообразительность, ни умение защищаться, кроме как при встрече с человеком, желающим отравить свою кошку, погрязла в ничтожестве».

В начале 60-х годов Р. Б. Вудворт установил формулу тетродотоксина. Химики работали над этой задачей с 1910 г.! Речь идет о цвиттер-ионе, т. е. молекуле, в которой сосуществуют анионная ($O^{(-)}$) и катионная ($H_2N^{(+)}$) группы. Эта тетрациклическая молекула представляет собой ортоэфир [соединение общей формулы $RC(OR')_3$] с кислородной функциональной группой в форме алкоголят-иона ($-O^{(-)}$). Тетрациклический остов окружен пятью спиртовыми группами помимо уже упомянутого алкоголята.




Чтобы покончить с описанием одного из самых токсичных природных соединений, надо еще отметить его применение в народной фармакопее. Под названием «бокор» оно вошло в приемы культа Вуду на Гаити.

4 Зак. 177

Колдун готовит яд, смешивая многочисленные компоненты: остатки человеческих костей, фрагменты ящериц, тарантулов, жаб и т. п., но всегда добавляя части раздувающейся рыбы.

На Гаити быть превращенным в зомби — это кара для тех, кто нарушил законы тайного общества. Такие тайные общества типа сицилийской мафии обладают огромной властью в сельской местности. На Гаити они возникли из тайных организаций беглых рабов во времена Туссен-Лувертюра и восстания против французов.

Яд действует даже через кожу, проникая через малейшие ее повреждения и вызывая кажущуюся смерть несчастного. В этом и состоит самая таинственная часть зомбификации: жертву хоронят, а вечером в день погребения колдун освобождает ее из могилы. Будущий зомби полностью подавлен. Ему вводят еще одну смесь на основе некоторых местных растений семейства огуречных *Datura stramonium*, богатых алкалоидами ряда тропана, которая вызывает психотический бред.

В результате всего этого человек превращается в раба. Он теряет свою душу, верит, что утратил жизнь. Превращаясь в зомби, он отказывается от своей личности и самостоятельности. Сила местных колдунов основана на ужасе, который они внушают окружающим. На Гаити многие боятся такой участи. Известно об одной такой жертве. Клервиус Нарцисс «умер» в 1962 г. в больнице Альберта Швейцера в Дешапеле, что и было удостоверено свидетельством о смерти и погребении, но этот человек стал зомби и в течение 18 последующих лет был рабом на сахарной плантации. Лишь после смерти хозяина Нарциссу и другим рабам удалось бежать.

**Литература.** *Beaglehole J. C.*, ed. The Journals of Captain Cook, vol. 2. Voyages of the Resolution and Adventure 1772—1775, Cambridge University Press, London, 1961, pp. 534—535.
*Forster J. R., Robinson G.* Observations Made During a Voyage Around the World, London, 1778, pp. 643—649.
*Mosher H. S., Fuhrman F. A., Buchwald H. D., Fischer H. G.* Science, 1964, v. 144, pp. 1100—1110.
*Страйер Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1984—1985.
*Steinbeck J., Rickets E. F.* Sea of Cortez, Viking, New York, 1941.
*Woodward R. B.* Pure Appl. Chem., 1964, v. 9, pp. 49—79.
*Davis W.* Passage of Darkness: The Ethnobiology of the Haitian Zombie, University of North Carolina Press (sous presse); Amer. Scientist, 1987, v. 75, pp. 412—417.

## Глава 5

# ЗАЩИТА И РЕГЕНЕРАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. СПИРТОВАЯ И КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППЫ. ОБРАЩЕНИЕ ПОЛЯРНОСТИ

### 1. Нуклеофильное замещение в молекуле с реакционноспособной карбонильной группой

В рассматриваемой ситуации тривиальный путь — $S_N2$-реакция метилат-иона $CH_3O^{(-)}$ с отщеплением $Br^{(-)}$ — не подходит, так как реагент присоединялся бы по карбонильной группе. Он может также приводить к альдольной конденсации между $Br(CH)_2CHO$ в качестве донора и другой альдегидной молекулой в качестве акцептора CHO. Следовательно, надо предварительно защитить карбонильную группу, например, так, как указано ниже на схеме реакции:

«Я полностью подписываюсь под суждением вашего превосходительства о химиках и думаю, что они только тем и занимаются, что произносят слова, непонятные для обычных людей, чтобы сделать вид, будто они знают то, что в действительности им отнюдь неизвестно».

*Декарт.* Письма к маркизу де Ньюкэстл, 23 ноября 1646 г.

«Главная проблема химиков состоит в том, что химия для них слишком трудна».

*Альберт Эйнштейн.* Цитируется по: *Zuckerman J. J.* J. Chem. Ed. 1986, v. 63, p. 829—833

### 2. Начало синтеза лонгифолена по Кори

Исходное вещество в этом синтезе — бициклический дикетон, известный под названием кетона Виланда — Мишера. Далее, в

гл. 16, мы увидим, как его можно легко получить. Первая стадия заключается в превращении одной из двух карбонильных групп — именно той, которая находится в сопряженной системе, — в этиленовую систему.

Введение защиты решает сразу две проблемы: реакционноспособности и селективности. В присутствии одного эквивалента этиленгликоля и с применением в качестве катализатора *п*-толуолсульфокислоты в бензоле осуществляется превращение одного из циклогексановых колец, обладающего более высокой реакционноспособностью, в соответствующий этиленкеталь. После этого можно заняться превращением сопряженной карбонильной группы ($C{=}O \rightarrow C{=}CHCH_3$) с помощью реакции Виттига (гл. 12).

В дальнейшем карбонильную группу можно регенерировать, удалив защиту действием 2н. HCl в этаноле.

**Литература.** *Corey E. J., Ohno M., Vatakencherry P. A., Mitra R. B.* J. Am. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 1251; 1964, v. 86, p. 478.

## 3. Защита карбонильной группы в промышленном синтезе

Метилкетон, являющийся более реакционноспособным, чем сопряженный кетон, можно защитить селективно, получив этиленке-

таль действием этиленгликоля в присутствии *п*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора. После этого возможно селективное алкилирование в $\alpha$-положение к незамещенной карбонильной группе. Основание $NaOCH_3$ образует винилог енолята, который отщепляет протон в положении C(11) с $\alpha$-стороны, так что осуществляется *анти*-перипланарное расположение двух связей: разорванной C—H и вновь образующейся C—C (последняя образуется под действием $CH_3I$). Таким путем вводят ангулярную метильную группу в положение C(10) (в принятой для стероидов нумерации атомов). Остается лишь регенерировать вторую карбонильную группу путем гидролиза в присутствии кислотного катализатора.

Этот процесс представляет интерес, поскольку в нем происходит алкилирование винилога енолята с изомеризацией этиленовой связи. Он составляет часть синтеза стероидов по Русселю — Улафу, освоенному с начала 60-х годов.

## 4. Механизм ферментативного образования ацетоина

Цианогруппа не является единственной группой, позволяющей обращать полярность альдегида каталитическим путем, если для этого представляется случай, как, например, в методе Лепуорта—Шторка. Аналогично идет процесс с солями тиазолия, в которых положение 2 между атомами серы и положительно заряженного азота (последний, таким образом, становится еще более сильным акцептором) является кислотным центром.

Рональд Бреслау (Колумбия) в 1957 г. вывел из этого наблюдения механизм действия кофермента тиаминпирофосфата, который показан ниже на простом примере конденсации двух молекул бензальдегида.

«Наука всегда исходит из жизни и снова к ней возвращается».

*Гёте*

## 5. Аромат жасмина

В парфюмерии применяется *цис*-жасмон — пахучее вещество жасминовой эссенции. Запах этого изомера обладает той удивительной тонкостью, которой нет у *транс*-жасмона. В качестве заменителя *цис*-жасмона используют синтетический дигидрожасмон, хотя и значительно уступающий ему по своим ароматическим качествам. Дигидрожасмон получают путем циклизации ундекандиона-2,5 с основанием в качестве катализатора.

$$H_3C(CH_2)_5COCH_2CH_2COCH_3 \xrightarrow[-H_2O]{OH^{(-)}}$$ 2-$(CH_2)_5CH_3$-3-метилциклопент-2-енон

Этот дикетон можно получить весьма простым способом путем конденсации гептаналя с метилвинилкетоном, который служит акцеп-

тором Михаэля. Триэтиламин отрывает протон в положении C(2) от соли тиазолия. Сопряженное основание $Tz^{(-)}$ служит катализатором обращения полярности альдегида, причем *н*-гептаналь замещается на эквивалентный карбанионный синтон $H_3C(CH_2)_5C(Tz)OH^{(-)}$. Этот карбанион присоединяется по углеродному атому метилвинилкетона в соответствии с реакцией Михаэля, что приводит к целевому дикетону.

$H_3C(CH_2)_5CHO$ + $H_2C{=}CH{-}C(=O){-}CH_3$

$NEt_3$, $C_2H_5OH$, 80°C; катализатор: соль тиазолия ($CH_2C_6H_5$, $N^{(+)}$, $CH_3$, S, $CH_2CH_2OH$; $Cl^{(-)}$)

$\downarrow$

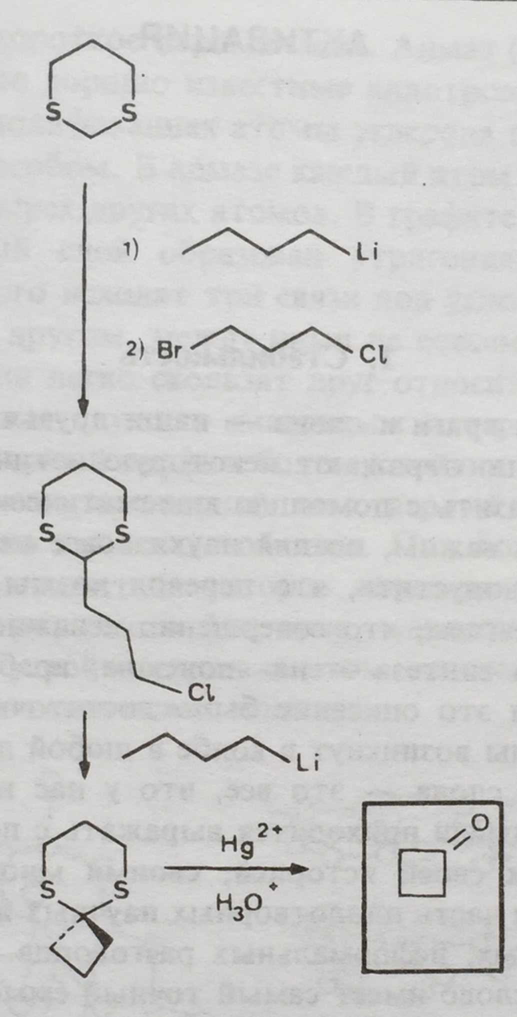
$H_3C(CH_2)_5C(=O)(CH_2)_2C(=O)CH_3$

**Литература.** *Ohloff G.* Experientia, 1986, v. 42, pp. 271—279.
*Stetter H., Kuhlmann H., Hease W.* Org. Synth., 1987, v. 65, pp. 26—31.

## 6. Синтез циклических кетонов через дитианы

Дитиан получают из формальдегида реакцией с 1-бром-3-хлорпропаном, которая после включения лития действием *н*-бутиллития, позволяет ввести трехуглеродную цепь. Реакцию повторяют, используя на этот раз хлорид-анион как уходящую группу. Таким путем получается бистиокеталь циклобутанона.

Теперь достаточно его гидролизовать, чтобы получить кетон. В этом состоит общий метод синтеза циклоалканонов.




«Философский анализ исходит, конечно, из символики как из данности. Однако вовсе не как в филологии, которая только лишь описывает существующее положение, и не так, как это делается в естественных науках, которые, где возможно, разрушают и реформируют естественную символику, имея целью построение абстрактной модели нашего вещественного мира, которая бы наиболее соответствовала уже существующим формулировкам языка естествознания. Философ старается выявить, в чем и каким образом символы, включая и те, из которых неизбежно строится наука, являют собой ту совокупность опыта, которую они призваны организовать в скрытой или явной форме».

*Granger G. G.* Pour la connaissance philosophique,
O. Jacob, Paris, 1988, p. 195.

## Глава 6

# АКТИВАЦИЯ

### 1. Стабильность

Слова — наши враги и слова — наши друзья. Мы думаем, что в науке слова точно отражают некоторую истину, как если бы ее можно было выразить с помощью математического соотношения. О да, слова очень важны, но для науки вовсе не столь существенны. Мы готовы допустить, что перевод поэмы создает ряд проблем. Но мы полагаем, что совершенно неважно, на каком языке описана методика синтеза — на японском, арабском или английском, — лишь бы это описание было достаточно подробным: те же самые молекулы возникнут в колбе в любой лаборатории мира.

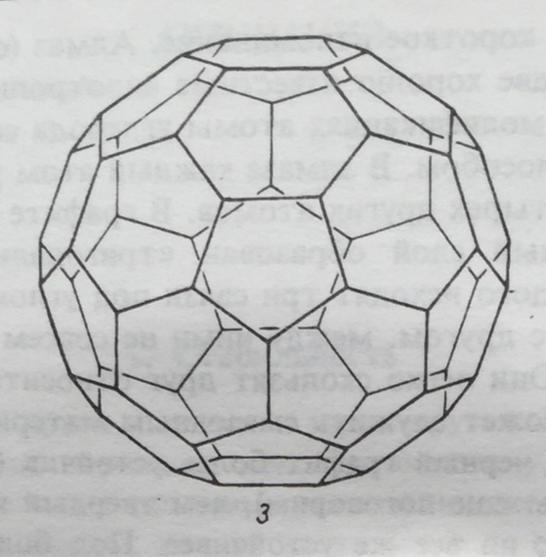
А между тем, слова — это все, что у нас имеется. Все наши самые заветные мысли приходится выражать с помощью этих знаков, отягощенных своей историей, своими многозначностями. К тому же, большая часть плодотворных научных дискуссий происходит в ходе простых, неформальных разговоров. Мы часто знаем, что то или иное слово имеет самый точный смысл, что не мешает нам применять его в самой вольной манере. В действительности, чем сильнее нам нравится довод и чем больше значения мы придаем его признанию, тем более готовы использовать самые простые слова. Именно в таких словах в гораздо большей степени, чем в технических терминах, мы часто осознаем свой опыт. А этот опыт, эта предыстория могут быть у нас совсем не такими, как у другого.

Меня навела на эти размышления реакция моего друга физика на употребление слова «стабильный». Я сказал, что еще неизвестная форма углерода нестабильна по отношению к алмазу или графиту с учетом существенной разницы в энергиях. Тем не менее я думал, что такую форму можно получить. Мой друг сказал: «А почему бы и нет?» — и мы стали это обсуждать. На самом деле нам это доставляло удовольствие, поскольку мы друзья. Однако нам следовало бы вдуматься в причины, по которым такое простое слово, как «стабильность», имеет весьма различный смысл для физика и для химика.

Прежде всего, короткое напоминание. Алмаз (схема *1*) и графит (схема *2*) — это две хорошо известные аллотропные модификации углерода. В этих модификациях атомы углерода связаны между собой различным способом. В алмазе каждый атом углерода окружен тетраэдром из четырех других атомов. В графите имеется слоистая структура. Каждый слой образован «тригональными» атомами углерода, из каждого исходят три связи под углом 120°. Слои слабо связаны друг с другом, между ними не совсем «настоящие» химические связи. Они легко скользят друг относительно друга, поэтому графит и может служить смазочным материалом. Не правда ли, забавно, что черный графит более устойчив (термодинамически, и об этом мы еще поговорим), чем твердый и прозрачный алмаз? Ненамного, но все же устойчивее. Под большим давлением соотношение стабильностей, которое определяется балансом энтальпийного и энтропийного факторов, меняется. Более плотный алмаз становится устойчивее, и на этом основан промышленный процесс получения технических алмазов.

*1* *2*

Существуют и другие формы углерода [1]. Склонность людей, мужчин и женщин, сжигать все и вся, случайно или систематически, привела к получению множества пирогенных материалов. Большая часть из них представляет собой разновидности графита. Однако есть и некоторые редкие, но надежно идентифицированные другие аллотропные формы углерода, сходные по структуре с алмазом и графитом. Существование некоторых форм находится под вопросом [1]. Короткие углеродные цепи обнаружены в хвостах комет и пламенах. Недавно в газовой фазе получены крупные агрегаты углерода $C_n$, где $2 < n < 100$. Особенно подробно описан агрегат из 60 атомов углерода, который первым обнаружил Р. Смолли с сотр. из университета Райса. Он предложил для этой замечатель-



3

ной молекулы структуру *3* в виде футбольного мяча. Им же предложено и название вещества: букминстерфуллерен (или короче — фуллерен) [2].

Здесь я сделаю отступление, свидетельствующее о той таинственности, которая исходит от аллотропов углерода. Однажды я размышлял о возможных альтернативах алмазу и графиту. Почему? Ну, во-первых, потому что это было мне интересно. Во-вторых, потому что множество людей пыталось сжимать неметаллические элементы, чтобы сделать из них металлы. Когда давление порядка мегабара (у меня есть друзья в Корнелльском университете, которые занимаются этим систематически с помощью алмазной наковальни) прикладывается почти к любому материалу, атомы сближаются так сильно, что их электронные облака перекрываются и материал приобретает металлические свойства. Таким путем получены металлические ксенон, иод, кислород [3]. Обсуждается вопрос о возможности получения металлического водорода.

Интересно отметить, что и алмаз, и графит, если можно так выразиться, наполнены пустотой. Они вовсе не обладают высокой плотностью. Структура с плотной упаковкой, как у типичного металла, была бы гораздо плотнее. Есть, конечно, вполне определенные причины низкой плотности аллотропных модификаций углерода. Атомы углерода образуют связи, причем возникновение этих связей, расположенных в пространстве тригонально или тетраэдрически, сопровождается значительным выигрышем в энергии. Углерод со своими четырьмя валентными электронами предпочитает структуру, которая сильно отличается от типичной для металлов плотной упаковки с 12 или 14 ближайшими соседями.

Можно ли, тем не менее, представить себе углеродные ансам-

бли, которые лучше заполняли бы пространство, чем это имеет место в алмазе или графите, но в то же время сохраняли бы тригональное или тетраэдрическое расположение химических связей? Если бы такая возможность существовала, то, прикладывая высокое давление к одной из известных аллотропных модификаций, можно было бы построить гипотетическую новую форму. Если кратко суммировать эту долгую историю, можно сказать что на самом деле есть множество структурных альтернатив для лучшего заполнения пространства атомами углерода, однако пока не найдено ни одной структуры более плотной, чем алмаз.

С Петером Бёрдом мы придумали одну структуру, промежуточную по плотности между алмазом и графитом. Выглядит она совершенно особым образом (схема *4*). В ней пространство заполнено идеально тригональными атомами углерода. На нашем профессиональном жаргоне их связывают полиацетиленовые цепи — спицы, перекрещивающиеся в двух измерениях. И никаких связей в третьем измерении. Самое, пожалуй, примечательное в этой структуре, так это то, что по данным расчетов, выполненных Тимом Хьюбенксом, она должна быть металлической — сама по себе, без всякого давления [4].

*4*

Таким образом, вот вам предсказание металлической аллотропной формы углерода. Если бы только мы были в состоянии ее получить! Пища для «структурных» сновидений! Вернемся теперь к проблемам стабильности. Не особенно надежные расчеты, которыми мы располагаем, показывают, что структура *4* примерно на +0,7 эВ [в расчете на каждый атом углерода (т. е. 17 ккал/моль)] менее стабильна, чем графит. Именно это вызвало скептическое отношение моего друга физика к возможности существования такого аллотропа. Но мне лично это вовсе не мешает.

Почему же у нас с ним такое различное к этому отношение? Да потому, что обычные слова «устойчивый» и «неустойчивый» у нас с ним имеют разный смысл.

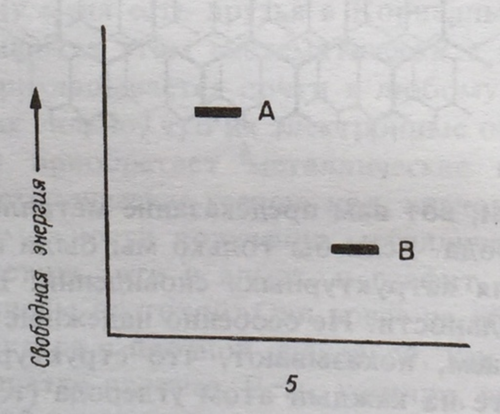
Прежде чем взяться за рассмотрение природы нашего расхождения, надо вернуться к научному определению, с которым мы оба

совершенно согласны. Стабильность, или устойчивость, связана с одной стороны с термодинамикой, т. е. с соотношениями энергий и энтропий, а с другой — с кинетикой, оперирующей скоростями и константами скоростей гипотетических процессов, следуя которым система может перейти в более или менее устойчивое состояние.

Рассмотрим взаимопревращение двух молекул

$$A \rightleftharpoons B$$

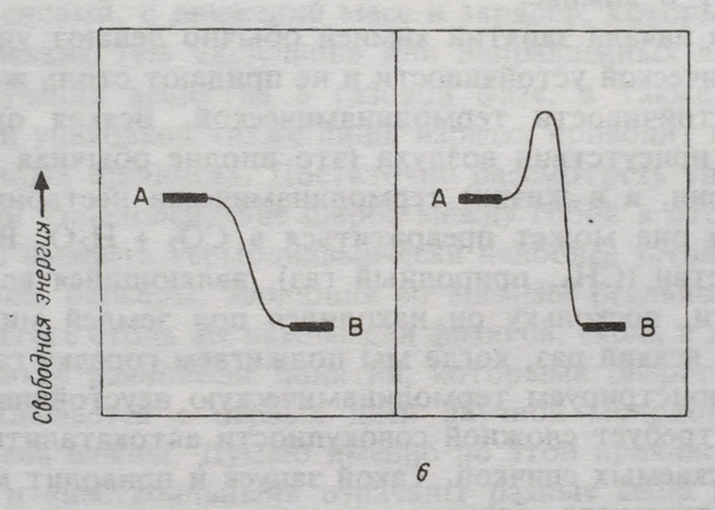
Их термодинамическая стабильность измеряется знаменитой функцией свободной энергии Гиббса, которая включает в себя энтальпийный (т. е. нечто очень похожее на энергию при некоторых уточняющих условиях) и энтропийный члены. Спонтанные процессы, естественно, приводят к образованию вещества с меньшей энтальпией и более высокой энтропией, что означает большую неупорядоченность. Наиболее устойчива молекула с самой низкой свободной энергией Гиббса, а молекула с самой высокой свободной энергией будет самопроизвольно превращаться в молекулу с низкой свободной энергией. В нашем случае, если B имеет низкую свободную энергию, то самопроизвольно пойдет реакция A → B. Это можно выразить схемой *5*, где по вертикальной оси отложена свободная энергия.




*5*

Однако ничто в мире не просто. Термодинамика предписывает, что должно произойти, но ничего не говорит о том, с какой скоростью пойдет процесс. Перейти от молекулы A (например, от моей гипотетической структуры металлического углерода *4*) к молекуле B (графиту) — это вовсе не простая прогулка по молекулярной лесенке. Должны быть предварительно и в большом количестве разорваны уже существующие связи. Прежде чем бедняге A удастся

найти покой и счастье в прекрасных циклах структуры графита B, должно совершиться множество электронных аварий, имеющих вид разрыва связей. Структура A этому сопротивляется. В общем случае у каждой молекулы имеются барьеры, которые препятствуют ее превращениям. Типичная ситуация вовсе не та, которая изображена на схеме *6* слева, а та, что изображена справа. На дороге имеется барьер. Это все равно, как в случае с книгой, которая и рада бы упасть на пол по́д действием собственной тяжести, но полка не дает ей этого сделать. Можно сказать, что молекула A — метастабильна или что она находится в локальном минимуме поверхности потенциальной энергии. И вот оказывается, что речь должна идти вовсе не о падении, а о подъеме на вершину барьера!




*6*

Пойдет ли реакция в конце концов? В общем, это зависит от высоты барьера и температуры. Молекулы подвижны. В газовой фазе и в растворе они с большой скоростью скачут туда-сюда, случайным образом сталкиваются с $10^{20}$ других молекул, обычно находящихся в сосуде для проведения химической реакции. Какая толпа на этой танцплощадке! Некоторые молекулы получают достаточно энергии за счет таких столкновений (здесь-то температура и вмешивается в общую ситуацию, поскольку чем она выше, тем быстрее движутся молекулы), чтобы преодолеть барьер. Другим это не удается. Если барьер превышает примерно 30 ккал/моль, то при комнатной температуре молекула A останется сама собой и только по прошествии 1000 лет можно будет обнаружить немного молекул B.

Химик скажет, что молекула A неустойчива термодинамически, но кинетически стабильна. Физик скажет, что форма A метастабильна. Эти понятия хорошо знакомы и физикам, и химикам. Так в чем же проблема? Трудность в том, что обыденная речь чрезмер-

но упрощает дело. Мы говорим «устойчив» вместо того, чтобы сказать «термодинамически устойчив» или «кинетически устойчив». Кто-то может считать эти знакомые характеристики слишком неопределенными и потребует их уточнения. Я отвечу на это, что мы были бы недостаточно человечны (а следовательно, и не могли бы делать большую науку), если бы изредка не допускали подобных неточностей.

Вот тут-то мы и подошли к самому истоку проблемы. Восприятие нами слова «стабильность» зависит от того, кто мы такие и чем занимаемся. Когда физик говорит «устойчивость», он думает на 90% о термодинамической устойчивости и лишь на 10% — об устойчивости кинетической. Дело обстоит примерно наоборот, когда речь идет о химике.

С самого начала занятий химией обычно делают упор на важность кинетической устойчивости и не придают столь же большого значения устойчивости термодинамической. Всякая органическая молекула в присутствии воздуха (это вполне обычная ситуация и в лаборатории, и в жизни) термодинамически нестабильна в том смысле, что она может превратиться в $CO_2 + H_2O$. Возьмите, к примеру, метан ($CH_4$, природный газ), являющийся воплощением стабильности, поскольку он находился под землей миллион лет. Между тем, всякий раз, когда мы поджигаем горелку газовой плиты, мы демонстрируем термодинамическую неустойчивость метана. Но это требует сложной совокупности автокаталитических реакций, запускаемых спичкой. Такой запуск и приводит к преодолению энергетического барьера, и лишь после его достижения начинается собственно процесс, сопровождающийся выделением тепла и света. В обычных условиях метан так же устойчив, как камень. Что касается камня, то, как теперь выясняется, он не так уж и устойчив в присутствии сильных кислот.

Забавно звучит определение синтетической химии, т. е. получения новых молекул, которое находится в центре интеллектуальных и экономических усилий химиков, как локальное понижение энтропии или как образование термодинамически неустойчивых сложных молекул. В химии напряженность молекулы, энергетически менее выгодной, скажем, на один электрон-вольт по сравнению с другой молекулой, вовсе не повод, чтобы в бессилии опустить руки. Это всего лишь вызов для химика, который должен найти остроумный путь для синтеза такой молекулы.

Я примерно представляю себе множество причин, по которым в мозгу физика термодинамическая устойчивость пустила более

глубокие корни. Прежде всего, в элементарных курсах физики акцент делается, как правило, на механику, динамику, электромагнетизм в идеальных условиях в отсутствие барьеров и препятствий. Уравнения движения при наличии такого рода барьеров слишком сложны для решения в явном виде, отсюда и получается, что проблемы этого типа выпадают из поля зрения. Никто не станет подкладывать под груз «полку» переменной проницаемости, сквозь которую этот груз мог бы проваливаться, по крайней мере в курсе общей физики. Проблемы проникновения сквозь барьер появляются, по-видимому, лишь на стадии изучения квантовой механики.

В результате, когда физики размышляют о превращениях вещества, они начинают, как правило, с движений, вызванных центральными силами, с движений масс и зарядов, которые перемещаются без всяких там «крючков» или направленных валентностей. Начало изучения вещества в газовой фазе, а также металлов с плотнейшей упаковкой также лишь изредка приводит к задачам об активационных процессах. Достаточно рассмотреть упругие столкновения или взаимодействие шаров между собой в отсутствие трения, чтобы выявить термодинамически наиболее устойчивое состояние. Трение, барьеры, эволюция во времени реальной системы в конечном итоге столь же важны для физиков, сколь и для химиков. Однако тонкое равновесие понятий, которыми оперирует научный язык, складывается с первых дней научной молодости. Навыки юности очень важны. Думаю именно по этой причине слова «стабильный» и «нестабильный» означают разные вещи для химиков и физиков [5]. Наш металлический аллотроп углерода все еще ждет своего синтеза. Я убежден, что он будет вполне устойчивым, виноват — долговечным, когда его получат. Если только получат.

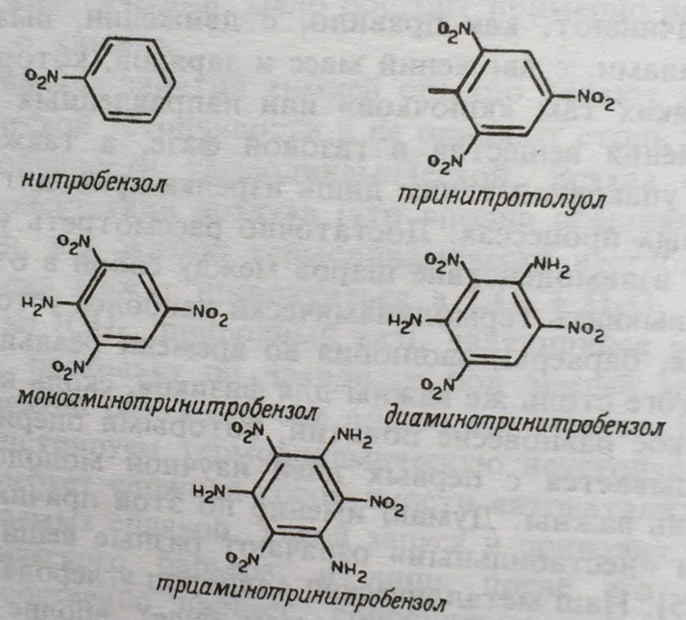
Литература. 1. a. *Donohue J.* «The Structure of the Elements», Wiley, New York, 1974. б. *Станкевич И. В., Никеров М. В., Бочвар Д. А.* Успехи химии, 1984, т. 53, с. 640.
2. *Kroto H. W., Heath J. R., O'Brien S. C., Curl R. F., Smalley R. E.* Nature, 1985, v. 318, p. 162.
3. Xe: *Nelson D. A., Ruoff A. L.* Phys. Rev. Lett., 1979, v. 42, p. 383, $I_2$: *Balchan F. S., Drickamer H. G.* J. Chem. Phys., 1961, v. 34, p. 1948. *Seassen K., Takemura K., Tups H., Otto A.* Из кн.: «Physics of Solids under High Pressure», ed. *Schilling J. S., Shelton R. N.* North-Holland, Amsterdam, 1981, p. 125.
4. *Hoffmann R., Hughbanks T., Kertesz M., Bird P. H.* J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 4831.
5. По поводу наблюдений об особенностях научного языка физиков см.: *Вайцзеккер К. Ф.*, Единство природы, Мюнхен, 1974, с. 61 (*von Weizsäcker C. F.* «Die Einheit der Natur», München, 1974, p. 61).

5 Зак. 177

## 2. Взрывчатые нитропроизводные

Порог взрываемости при ударе определяют как давление, необходимое для наступления взрыва в 50% случаев. Этот порог, выраженный в килобарах, зависит от структуры вещества:

| | |
|---|---|
| Нитробензол | 17 |
| Тринитротолуол | 21 |
| Моноаминотринитробензол | 30 |
| Диаминотринитробензол | 46 |
| Триаминотринитробензол | 75 |




Эти данные можно объяснить количественно исходя из влияния отдельных заместителей, основываясь на следующих соображениях.

1. Нитрогруппы сильно притягивают электроны, снижая электронную плотность на бензольном кольце, и, следовательно, понижают устойчивость молекулы.
2. Аминогруппы, напротив, обладают электронодонорными свойствами. Их присутствие до некоторой степени компенсирует наличие нитрогрупп.
3. Одновременное присутствие амино- и нитрогрупп приводит к поляризации молекулы, причем частичные положительные заряды сосредоточены на аминогруппах, а частичные отрицательные заряды — на нитрогруппах. При этом может образовываться

сеть внутримолекулярных водородных связей $-NH_2 \ldots O_2N-$, что также стабилизирует систему.

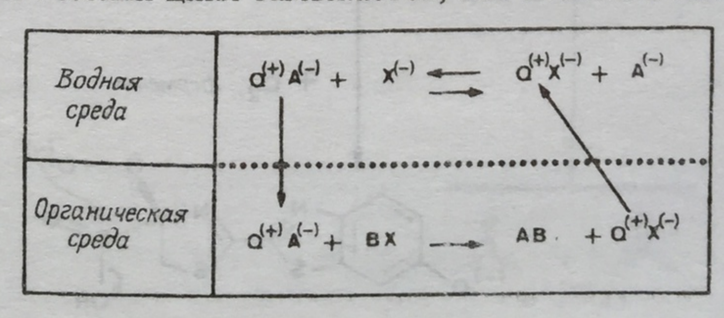
Эти соображения подтверждаются рассмотрением энергетических уровней соответствующих молекул. Метод состоит в том, чтобы, действуя рентгеновским излучением, вырвать электрон с внутренней оболочки атома. Атом, возбужденный фотоном рентгеновского излучения, отвечает на это оже-переходом, в котором электрон с внешней орбитали заменяет электрон, испускаемый с внутренней орбитали. Таким путем получают оже-спектр, в котором переходы определяются энергетическими уровнями молекулы.

**Литература.** *Worthy W.* Chem. Eng. News, 1987, N 10, p. 25.

## 3. Дестабилизация исходного состояния. Катализ путем фазового переноса

Реакции замещения $A^{(-)} + BX \rightarrow AB + X^{(-)}$, проводимые в водной среде, обычно идут довольно медленно. Анион $A^{(-)}$ стабилизирован благодаря ион-дипольному взаимодействию с молекулами растворителя. Такая сольватация сообщает $A^{(-)}$ низкую реакционноспособность.

Ситуацию можно изменить, если перевести $A^{(-)}$ из водной в органическую среду, в которой преимущественно находятся нейтральные молекулы субстрата BX. Такой перенос осуществляют обычно действием некоторых добавок. Чаще всего для этой цели используют катион четвертичного аммониевого основания $Q^{(+)}$, содержащий одну или несколько длинных углеводородных цепей, которые и выступают в роли «приманки». Углеводородная цепь окутывает органический анион $A^{(-)}$ ионной пары $A^{(-)}Q^{(+)}$ благодаря гидрофобным взаимодействиям, отделяя его от молекул воды. В таком виде ионная пара $Q^{(+)}A^{(-)}$ может мигрировать в органическую фазу. На границе раздела, там, где начинается собственно активация, $A^{(-)}$ десольватируется и осуществляется реакция замещения. Каталитический цикл замыкается, как показано ниже на схеме.



**В качестве примера применения этого подхода приведем реакцию замещения брома на тиоцианидную группу с выходом 100%.**

Br + NaSCN

↓

SCN + NaBr

### 4. Биолюминесценция или средства общения в мире безмолвия

Максимум освещенности в океане приходится на длину волны 475 нм. Две трети организмов, обитающих в верхних 2000 м толщи океана, обладают способностью к биолюминесценции. Следует отметить совпадение диапазона, в котором они излучают в сине-зеленой области, с положением этого максимума. Биологическая роль биолюминесценции очень разнообразна: коммуникация, перегруппировка особей, способы защиты, способы маскировки, различение пола, поиск и подманивание добычи, любовные игры и т. д.

Рассмотрим немного подробнее следующую реакцию:

1. Люциферин (субстрат) + люцифераза (фермент) ⟶ продукт*
2. Продукт* ⟶ продукт + $h\nu$

**Эффективность этой реакции потрясающая. Для люциолов квантовый выход составляет 88%! Между тем, этот квантовый выход представляет собой произведение трех сомножителей: химического выхода первой стадии, квантового выхода флуоресценции электронно-возбужденного продукта, отмеченного звездочкой, доли молекул, переведенных в возбужденное состояние.**

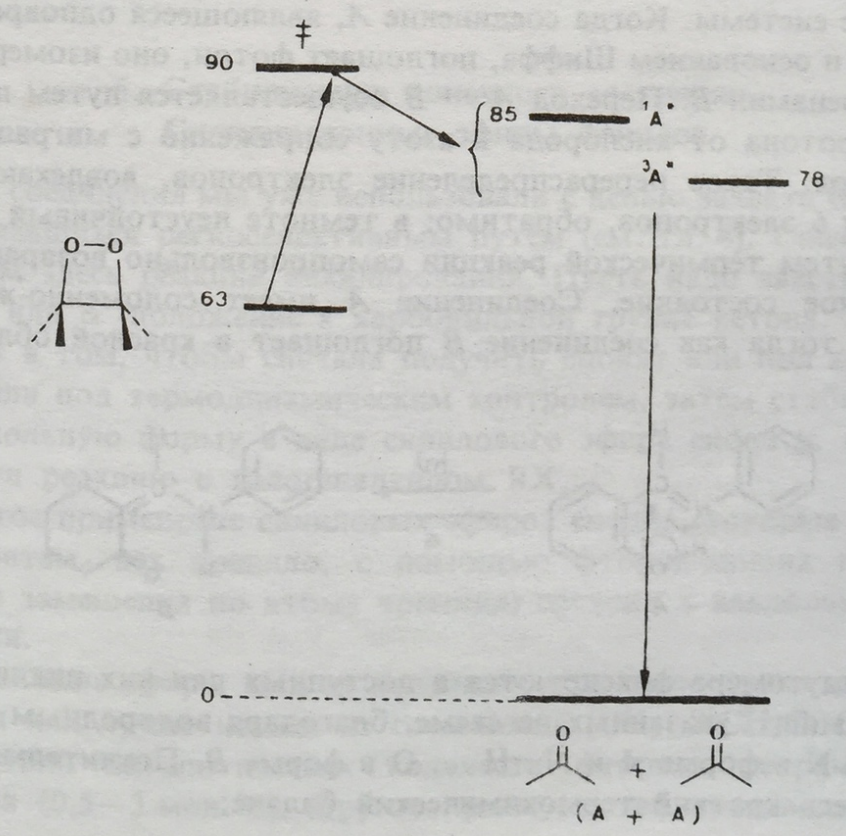
HO, S, N, S, H, COOH

↓ + $O_2$, *фермент*

(−)O, S, N, S, N, O–O(−), C=O, OR

На первой стадии люциферин связывает молекулу кислорода. Отрицательно заряженный концевой атом кислорода осуществляет нуклеофильную атаку по соседней —COOR-группе (здесь R = АМФ). При этом происходит реакция присоединения-фрагментации с удалением группы $-RO^{(-)}$ и образованием напряженного промежуточного четырехчленного цикла. Напряжение в цикле столь велико, что может разрушить все вокруг! В результате связь O—O оказывается слабой (34 ккал/моль). В четырехчленном цикле имеется сильное угловое напряжение порядка 25 ккал/моль для циклобутана. К этому добавляется наличие карбонильной группы, так что обычный валентный угол в 120° искажен здесь примерно до 90°.

Рассмотрим модельную систему — тетраметилдиоксетан, который распадается на две молекулы ацетона с испусканием излучения. В действительности его основное состояние находится гораздо выше по энергии (63 ккал/моль) по сравнению с молекулами продукта реакции. Достигнув переходного состояния, в котором происходит обращение цикла, характеризующееся умеренной энергией активации (27 ккал/моль), система переходит на один из двух возбужденных уровней: синглетный $^1A^*$ или триплетный $^3A^*$ ацетона A. Последний переходит в основное состояние, испуская квант излучения; таков механизм биолюминесценции.



Аналогичная реакция наблюдалась «старым препаратором» профессора Нгуен Трон Ана на исходе 11 января 1988 г. — это было расщепление другого оксетана на две молекулы $CO_2$, из которых одна теряет возбуждение в результате фотохимической эмиссии.

$$\text{(O–O, C=O)} \longrightarrow CO_2 + CO_2^*$$

**Литература.** *Turro N. J., Lechtken P., Schore N. E., Schuster G., Steinmetze H. C., Yekta A.* Accounts Chem. Res., 1974, v. 7, pp. 97—105. *McCapra F.* Accounts Chem. Res., 1976, v. 9, pp. 201—208.

## 5. Этюд в желтом цвете

Хорошо известны солнцезащитные очки, которые темнеют по мере усиления солнечного света. В них используется фотохромный эффект, т. е. поглощение фотона некоторыми молекулами приводит к их изомеризации в таутомер с иной длиной волны максимума поглощения и с более высоким коэффициентом экстинкции.

Пример такого рода дают изображенные здесь так называемые анильные системы. Когда соединение *A*, являющееся одновременно фенолом и основанием Шиффа, поглощает фотон, оно изомеризуется в кетоенамин *B*. Переход *A* → *B* осуществляется путем перемещения протона от кислорода к азоту сопряженно с миграцией π-электронов. Такое перераспределение электронов, вовлекающее 6 атомов и 6 электронов, обратимо: в темноте неустойчивый таутомер *B* путем термической реакции самопроизвольно возвращается в исходное состояние. Соединение *A* имеет соломенно-желтую окраску, тогда как соединение *B* поглощает в красной области.

$$A \underset{\Delta}{\overset{h\nu}{\rightleftharpoons}} B$$

Оба таутомера фиксируются в доступных для них циклических конформациях, указанных на схеме, благодаря водородным связям O—H . . . N в форме *A* и N—H . . . O в форме *B*. Поучительно подвести здесь краткий термохимический баланс:

| Соединение A | Энергия связи, ккал/моль | Соединение B | Энергия связи, ккал/моль |
|---|---|---|---|
| O—H | 110 | N—H | 93 |
| C—O | 86 | C=O | 179 |
| C=N | 147 | C—N | 83 |
| Ароматичность | 36 | | — |
| | 379 | | 355 |

Пренебрегая слабым различием в энергиях внутримолекулярных водородных связей в каждой из этих двух форм и используя стандартные значения энергий связей, находим, что соединение *A* устойчивее соединения *B* примерно на 24 ккал/моль в основном за счет ароматичности бензольного цикла, поскольку циклодиеноновая структура соединения *B* возвращается к фенольной структуре соединения *A*.

Фотохромизм, характерный для многих молекулярных систем, находит многочисленные применения, в частности в индикаторах цифровых табло.

**Литература.** *Calvert J. G., Pitts J. N. Jr.*, Photochemistry, Wiley, New York, 1966, p. 460.

## 6. Стабилизация конечного состояния. Силилированные эфиры фенолов

Эти соединения мы уже использовали с целью захвата енолятов, образовавшихся региоселективным путем (см. гл. 4). Сначала рассмотрим здесь реакции алкилирования. Пусть надо ввести группу R в $\alpha$- или $\alpha'$-положение к карбонильной группе кетона. Решение состоит в том, чтобы сначала получить енолят или под кинетическим, или под термодинамическим контролем, затем стабилизировать енольную форму в виде силилового эфира енола и, наконец, провести реакцию с галогеналкилом RX.

Другое применение силиловых эфиров енолов (которые расщепляют затем, как правило, с помощью фторид-аниона по $S_N$-2-реакции замещения по атому кремния) состоит в альдольной конденсации.

Силиловые эфиры енолов получают действием триметилсилилхлорида или лучше исходя из соединения $(CH_3)_3SiCH_2COOC_2H_5$ в присутствии каталитических количеств фторида тетра-*н*-бутиламмония (0,5—3 мол.%). Другое преимущество производных, со-

держащих триметилсилильную группу, состоит в их летучести, которая обусловлена введением этого малополярного симметричного заместителя. При этом облегчаются выделение и очистка продукта, а также переход в газовую фазу (при хроматографировании и масс-спектрометрии).

**Литература.** *Kuwajima I., Nakamura E.* Accounts Chem. Res., 1985, v. 18, pp. 181—187.

Вот еще один пример применения того же подхода. Реакцию «ведут» в сторону конечного продукта, опираясь на очень высокую энергию связи кремний—кислород. Речь идет о замене в ароматическом эфире (например, в анизоле, изображенном ниже) углерода на кремний.

$$C_6H_5-O-CH_3 + (CH_3)_3SiI \rightleftharpoons \left[ C_6H_5-\overset{(+)}{O}(CH_3)-Si(CH_3)_3 \; I^{(-)} \right] \longrightarrow C_6H_5-O-Si(CH_3)_3 + CH_3-I$$

В качестве реагента используют триметилсилилиодид. В качестве промежуточного продукта образуется оксониевая соль. Последняя характеризуется наличием сильной связи между атомом кремния и кислорода. Поэтому будет преобладать тенденция к фрагментации преимущественно в сторону образования конечного продукта, а также метилиодида. Реакция идет количественно с выходом 99—100%.

Литература. *Jung M. E., Lyster M. A.* J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 968.

«Это ни с чем не сравнимое ощущение. Это лучшее, что может пережить исследователь, когда нечто, сформировавшееся в его или ее сознании, точно соответствует тому, что происходит в природе. Это поражает всякий раз, когда случается. Нас удивляет, что плод наших размышлений на самом деле осуществляется в природе. Это сильное впечатление и большая, большая радость».

*Лео Каданофф.* Цитата из книги: *James Gleick*, Chaos. — N. Y.: Viking, 1987, p. 189.

## 7. Биокатализ органических реакций

Эта тропинка была протоптана совсем недавно, но она привела к внедрению в органический синтез мощных биотехнологических подходов. Мы рассмотрим их главным образом потому, что они наглядно иллюстрируют путь от чистой мысли к открытию новых фактов. В данном случае интуитивные предпосылки были очень просты.

Рассмотрим, каким образом молекула фермента (белка) катализирует химическую реакцию A → B. Если переходное состояние этой (некаталитической) реакции обозначить символом AB*, то, согласно гипотезе Лайнуса Полинга, связывание переходного состо-

яния в активном центре фермента будет стабилизировать переходное состояние. Первая логическая посылка, основанная на этой гипотезе, состоит в том, что всякое вещество М, структура которого аналогична структуре переходного состояния АВ*, также будет прочно связываться с активным центром фермента.

A B

AB*

M

Обратимся к последнему предположению; именно в нем и кроется ключевая мысль. Если бы нам удалось синтезировать белковое вещество, специфично связывающее модельную молекулу М, то имеется большая вероятность того, что этот белок будет служить катализатором превращения $A \rightarrow B$.

Эта идея не кажется утопией, поскольку иммунология в принципе дает решение проблемы — организм, подвергнутый действию антигена типа М, вырабатывает антитела. Последние представляют собой иммуноглобулины, т. е. белки. Иммуноглобулины обладают высокой специфичностью. Они синтезируются в соответствии с чуждой организму структурой М и прочно связывают этот продукт в своем рецепторном центре.

Приведем пример такого нового подхода. Рассмотрим образо-

вание внутреннего сложного эфира (или лактона) между первичной спиртовой группой и сложноэфирной функциональной группой указанного на схеме реакции субстрата. Лактон представляет собой шестичленный цикл. Другим продуктом реакции является молекула фенола, поскольку уходящая группа — фенокси-анион.

В результате представляется вполне вероятным, что переходное состояние в этой реакции содержит частично сформированную связь между кислородом спиртовой группы и углеродом карбонильной группы и частично нарушенную связь между карбонильной группой и кислородом феноксигруппы (реакция присоединения-фрагментации). Кислород карбонильной группы несет частичный отрицательный заряд. Кислород спиртового гидроксила, являющегося донором электронов в нуклеофильной атаке сложноэфирной карбонильной группы, несет частичный положительный заряд. Обозначим теперь буквой М модельную молекулу фосфорного эфира — фосфоната, в котором заряды распределены примерно так же, как и в предполагаемом переходном состоянии АВ*.

Теперь используем фосфонат в качестве антигена. С этой целью его связывают с белковым носителем, например с сывороточным альбумином. Такой комплекс позволяет получить хорошо отработанным способом моноклональные антитела — иммуноглобулины, которые действительно обладают желаемой каталитической активностью. После очистки одно из таких антител катализирует превращение А → В, ускоряя его в 167 раз по сравнению с некаталитическим процессом.

Более того, если взять хиральный субстрат А′, то моноклональные антитела, продуцируемые в ответ на введение фосфоната, катализируют лишь превращение 50% субстрата. Потребляется только один из энантиомеров А′, причем энантиомерная селективность составляет 94 ± 8%.

O OPh OH HN Ac → O O + PhOH NHAc

A′ B′

Таким путем пожно катализировать многие химические реакции, в частности гидролиз сложных эфиров. Открывается перспектива

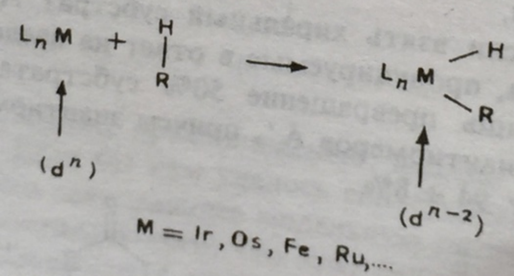
получения биологических катализаторов «по шаблону» для всех органических реакций, о природе переходного состояния которых имеется хотя бы приблизительное представление.

Литература. *Pauling L.* Am. Sci., 1948, pp. 51—58.
*Jacobs J., Schultz P. G., Sugasawara R., Powell M. J.* Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 2174—2176.
*Tramontano A., Janda K. D., Lerner R. A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1986, v. 83, pp. 6736—6740.
*Tramontano A., Janda K. D., Lerner R. A.* Science, 1986, v. 234, pp. 1566—1573.
*Napper A. D., Benkovic S. J., Tramontano A., Lerner R. A.* Science, 1987, v. 237, pp. 1041—1043.

## 8. Активация насыщенных углеводородов

Великая мечта нефтехимиков состоит в том, чтобы из природного газа, добываемого в Северном море, получать непосредственно этиленгликоль, этанол, ацетон и т. п. В настоящее время известно полдюжины металлоорганических систем, способных осуществлять такую функционализацию каталитически или стехиометрически.

В большинстве изученных случаев углеводород RH присоединяется по реакции окислительного присоединения к металлическому центру M с незавершенной координационной сферой. Здесь обычно речь идет о переходных металлах.




Представляет интерес случай, изученный Уотсоном и Паршелом («Дюпон де Немур»). Комплекс лютеция с *d*-электронной конфигурацией связывает метан. Если пометить изотопной меткой углерод метана и углерод метильной группы, то можно установить, что они замещают атом водорода. Этот обмен доказывает активацию углерод-водородной связи метана. Здесь Cp* обозначает циклопентадиенил $C_5H_5^{(-)}$, в котором пять атомов водорода замещены на пять метильных групп — получается хороший «мешок» для люте-

ция, поддерживающий его в координационно-ненасыщенном состоянии.

$$Cp_2^*LuCH_3 + CH_4$$

$$\left[ Cp_2^*Lu \cdots (CH_3, H, CH_3) \right]^{\ddagger}$$

$$Cp_2^*LuCH_3 + CH_4$$

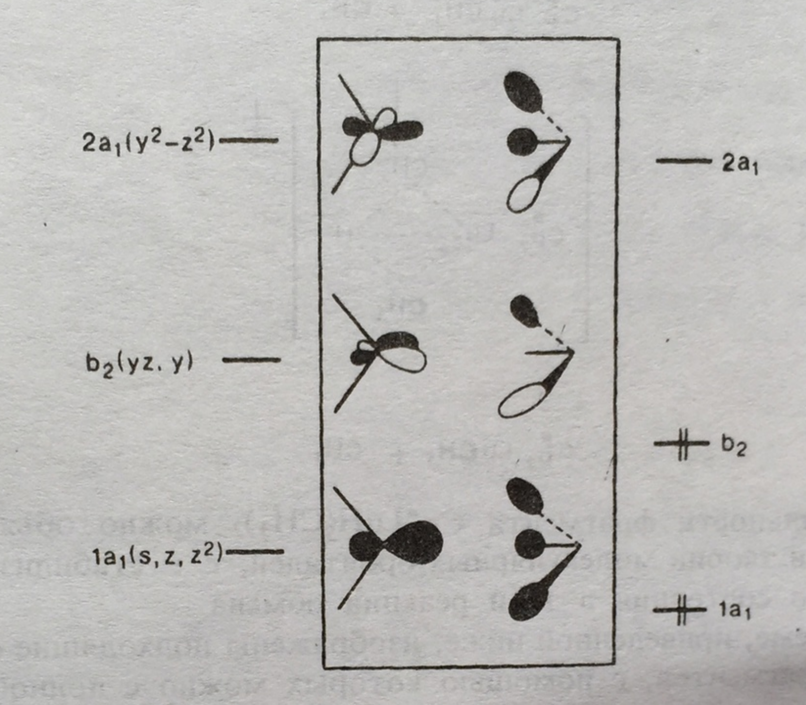
Стабильность фрагмента $Cp_2^*LuH(CH_3)_2$ можно объяснить на основании теории молекулярных орбиталей, т. е. стабилизацией переходного состояния в этой реакции обмена.

На схеме, приведенной ниже, изображены подходящие орбитали обоих фрагментов, с помощью которых можно с полной определенностью описать эту структуру. В случае комплекса лютеций—$Cp_2^*$ речь идет об уровнях симметрии, обозначенных символами $1a_1$, $b_2$ и $2a_1$. Они образовались в основном исходя из атомных орбиталей металла ($s$, $p_z$, $d_{z^2}$), ($d_{yz}$ и $p_y$) и ($d_{y^2-z^2}$) соответственно.

$Lu^{(+)}$ ≡ ; X, Y, Z ; $H_3C$, H, $H_3C$

Органическая часть комплекса представляет собой фрагмент $(H_3C, H, CH_3)^{(-)}$. Условимся, что два атома углерода и водорода, связанные с металлом, находятся в плоскости $y$, $z$. Этому фрагменту соответствуют молекулярные орбитали, которые обладают такими же типами симметрии $1a_1$, $b_2$ и $2a_1$. Они напоминают три молекулярные орбитали аллила: связывающую, несвязывающую и разрыхляющую. Два уровня $1a_1$ и $b_2$ заняты дважды, уровень $2a_1$

свободен. Таким образом, комплекс создается за счет попарного взаимодействия электронов ($1a_1 \times 1a_1$) и ($b_2 \times b_2$) между уровнями одинаковой симметрии.




**Литература.** *Watson P. J., Parshall G. W.* Accounts Chem. Res., 1985, v. 18, p. 51. *Rabaâ H., Saillard J. Y., Hoffmann R.* J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, pp. 4327—4333.

# Глава 7

# ПОСТРОЕНИЕ ЦИКЛОВ

## 1. Региоселективность реакции Дильса—Альдера (I)

Реакция Дильса—Альдера накладывает определенные ограничения на вид электронных орбиталей, определяемые необходимостью свести к минимуму разницу в энергиях между граничными орбиталями партнеров. Реакция Дильса—Альдера, как правило, осуществляется между диеном, богатым электронами, и диенофилом с дефицитом электронной плотности.

Представленный выше случай интересен по следующим причинам. Хотя бутадиен-1,3 удовлетворяет первому критерию, а *n*-бензохинон, который ему противостоит, — второму, тем не менее две этиленовые связи хинона вступают в разные реакции замещения. Различие состоит в том, что циклоприсоединение осуществляется только по той из двух двойных связей C=C, при которой имеется менее сильный электронодонорный заместитель. Очевидно, метильная группа (обладающая донорными свойствами благодаря сверхсопряжению) менее сильный донор, чем метоксигруппа, которая может отдавать в цепь сопряжения свои несвязывающие электронные пары благодаря мезомерии. Кроме того, следует отметить стереоселективность реакции; поскольку это — циклоприсоединение, то оно осуществляется по схеме «супра-супра». В результате этого метильная группа и атом водорода занимают *цис*-положение при замыкании циклов в аддукте.

**Литература.** *Büchi G., Hofheinz W., Paukstelis J. V.* J. Am. Chem. Soc., 1966, v. 88, p. 4113.

## 2. Региоселективность реакции Дильса—Альдера (II)

Здесь показан другой аспект региоселективности циклоприсоединения. Речь идет о различии между процессами присоединения по типу «голова к голове» и «голова к хвосту». Эти ситуации различаются потому, что первая из вновь образующихся связей формируется между центрами с большими весовыми коэффициентами граничных орбиталей (как можно было видеть в основном курсе).

Можно и другим способом понять преобладание *орто*-циклоаддукта (при отсутствии «*мета*-циклоаддукта»). Для этого надо выявить цвиттерионный продукт, образующийся в процессе циклоприсоединения, поскольку в этом компоненте присутствуют поляризованные диен и диенофил. В большей степени стабилизирован цвиттерион, ведущий к образованию *орто*-аддукта.



Исходным соединением в данном случае является циклогексадиен-1,4, образующийся при восстановлении по Бёрчу соответствую-

щего бензольного цикла. Реакция начинается с термической изомеризации сопряженного 1,3-диена, необходимой для циклоприсоединения. Щелочной гидролиз ($Na_2S$ в этаноле) аддуктов дает бициклический кетон с выходом 69%. Если и образуется его изомер в результате *мета*-присоединения, то в количестве менее 0,1%. Вот какова селективность циклоприсоединения!

Литература. *Evans D. A., Scott W. L., Truesdale L. K.* Tetrahedron Lett., 1972, p. 121.

### 3. Диенофилы, активированные благодаря напряжению в цикле

Первый пример таких реакций — это присоединение циклопропена к циклопентадиену в исключительно мягких условиях при 0 °C с образованием только *эндо*-стереоизомера с выходом 97%.

Второй пример — присоединение дегидробензола. Тогда как фураны обычно не склонны вступать в реакцию Дильса—Альдера (поскольку при этом они утрачивают ароматичность) и их приходится вводить в эту реакцию, например, под давлением 15 килобар, поскольку активационный объем в данном случае отрицателен, в силу принципа Ле Шателье циклоприсоединение с дегидробензолом идет вполне гладко. Дегидробензол получается путем обработки 1-бром-2-фторбензола амальгамой лития в течение 4 сут при комнатной температуре. Выход изолированного конечного трициклического продукта составляет 76%.

Другой пример использования дегидробензола — образование триптицена путем присоединения антрацена.

Литература. *Deen M. L.* Synthesis, 1972, p. 675.
*Levin R. H.* Reactive Intermediates, *M. Jones, Jr., Moss R. A.*, eds., 1—I, Wiley, New York, 1978.
*Hoffmann R. W.* Dehydrobenzenes and Cycloakynes, Verlag Chemie, Weinheim, 1967.

## 4. Синтез Дильса—Альдера с раскрытием цикла в аддукте

Получение ацетофенона исходя из фурана и метилвинилкетона (при 100 °C в течение 2 ч в диоксане) на первый взгляд не кажется очевидным. Поразмыслим над тем, что должно произойти при смешивании этих реагентов. Скорее всего, произойдет циклоприсоединение по Дильсу—Альдеру между диеном и диенофилом, активированным своей акцепторнй метилкетонной группировкой. Исходя из этого должна получаться «*орто*»-ориентация, соответствующая региоселективности, о которой свидетельствует расположение заместителей в ароматическом цикле продукта реакции. Диен реагирует своей ВЗМО, диенофил своей НВМО, так что первая связь образуется между центрами с самыми большими весовыми коэффициентами граничных орбиталей.

CN
NH2
+
Δ
H2N
NC
NH2
NC
O
−H2O
(+)NH2
NC
O(−)
NH2
NC
OH

Раскрытию напряженного цикла в аддукте способствует несвязывающая электронная пара азота. Для нейтрализации образующегося цвиттериона достаточно простой миграции протона от азота к кислороду.

Затем имеет место таутомерный переход путем миграции другого протона от углерода к азоту (движущая сила — усиление сопряжения). Остается лишь отщепить молекулу воды (движущая сила — ароматизация продукта).

Литература. *Nixon W. J., Jr., Garland J. T., De Witt Blanton C., Jr.* Synthesis, 1980, p. 56.

## 5. Синтетическое значение двух последовательных реакций Дильса—Альдера

Рассматриваемый пример иллюстрирует реакцию, обратную реакции Дильса—Альдера (обращение цикла), с отщеплением диокси-



да углерода и ароматизацией бициклического продукта с отщеплением нейтральной молекулы метанола (*Boger D. L., Mullican M. D.* Org. Synth., 1987, v. 65, pp. 98—107).

## 6. Стадия синтеза морфина

Реакция Дильса—Альдера применяется на первых стадиях синтеза морфина, разработанного М. Гейтсом:

В этой реакции бициклическое соединение превращается в трициклическое, в котором уже содержатся структурные элементы, характерные для морфина, в частности бензольный цикл с двумя соседними кислородсодержащими функциональными группами. В

OH
N
Me
O
OH

этом варианте реакции Дильса—Альдера бутадиен-1,3 присоединяется по двойной связи, обедненной электронами вследствие сопряжения с карбонильной группой. Такая двойная связь и выступает в качестве диенофила.

## 7. Другие применения реакции Дильса—Альдера в больших синтезах

В большинстве классических полных синтезов, осуществленных в 40—60 гг., или на первой, или на одной из ранних стадий использовалась реакция Дильса—Альдера. В ряде синтезов оноцеранов

2 O = O H O H
O O H H
H OH OH H

*биснороноцерандиол*

(тетрациклические тритерпены) Эшенмозер, используя реакцию Дильса—Альдера, соединял два бициклических фрагмента с образованием промежуточной структуры, близкой к конечному продукту.

**Литература.** *Romann E., Frey F. J., Stadler P. A., Eschenmoser A.* Helv. Chim. Acta, 1957, v. 40, p. 1900.

Эшенмозер с сотрудниками применил также эту реакцию на одной из стадий синтеза колхицина (препарата, подавляющего митоз — деление клеток, который вследствие сильного и специфичного связывания тубулином препятствует образованию микротрубочек):

**Литература.** *Scheinber J. S., Leimgruber W., Pesaro M., Schudel P., Eschenmoser A.* Angew. Chem., 1959, v. 71, p. 637; Helv. Chim. Acta, 1961, v. 44, p. 540.

## 8. Стереохимический контроль реакции Дильса—Альдера

Обычно наблюдается преимущественное образование *эндо*-стереоизомера, что объясняется стабилизацией переходного состояния на *эндо*-продукте благодаря вторичным орбитальным взаимодействиям. Как сказал сэр Артур Эддингтон, «не следует слишком доверять экспериментальным результатам, пока они не подтверждены теорией» (цит. по книге: *Eddington A.* More Random Walks in Science, Weber R. L., ed., Institute of Physics, Bristol, 1982, p. 111).

Приведенный ниже пример иллюстрирует циклоприсоединение между малеиновым ангидридом (акцептор электронов, являющийся

прекрасным диенофилом) и сопряженным диеном, содержащим карбонильную группу. Поскольку последний также электронодефицитен, разрыв между граничными орбиталями диена и диенофила возрастает и реакция идет плохо — необходимо нагревание при 200 °C, а выход незначителен (34%).

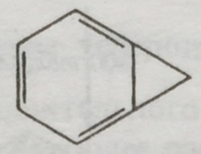
## 9. Реакция Дильса—Альдера в «стиле ретро»

Правила отбора допускают как прямую, так и обратную реакцию; последняя наблюдается особенно в тех случаях, когда в ходе ее отщепляется стабильная нейтральная молекула. В результате присоединения метилакрилата к $\alpha$-пирону образуется аддукт, подвергающийся ретрореакции Дильса—Альдера с отщеплением молекулы $CO_2$. Вновь образовавшийся диен присоединяет еще одну молекулу метилакрилата, давая преимущественно *эндо*-изомер. Именно таким путем был получен баррелен, получивший название благодаря форме своей молекулы, напоминающей бочонок [баррель (barrel) — бочонок].

Литература. *Zimmerman H. E., Grunewald G. L., Paufler R. M., Sherwin M. A.* J. Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 2330.

## 10. Бензоциклопропен

Этот углеводород



характеризующийся заметным напряжением в цикле, был получен следующим хитроумным способом:

$A = -CO_2Me$

Литература. *Vogel E., Grimme W., Korte S.* Tetrahedron Lett., 1963, p. 3625.

## 11. Яд из кофе

Образование циклопропантиона путем присоединения карбена по двойной этиленовой связи C=C иллюстрируется на примере одной из стадий полного синтеза рацемического атрактилигенина. Приведенный ниже диазокетон при кипячении в толуоле с обратным холодильником в присутствии соли меди(II) разлагается в течение 10 мин. Образующийся в результате отщепления молекулы азота карбен стабилизируется благодаря образованию указанной на схеме реакции двойной связи. Следует отметить регио- и стереосе-

лективность этого процесса, которая определяется факторами доступности. Выход составляет 67%.

Me COOEt $N_2$ O

Cu(II) толуол, Δ

Me COOEt O

14 стадий

RO Me H H H OH COOH

Целевая молекула атрактилигенина представляет собой дитерпен, два весьма токсичных производных которого выделены из чертополоха *Atractylis gummifera*. Эти вещества блокируют транспорт АДФ в митохондрии, что приводит к подавлению образования АТФ. Глюкозиды атрактилигенина (R — остаток углевода), или атрактилозиды, содержатся также в растениях кофе *Coffea arabica* и *Coffea robusta*. Любители кофе потребляют эти токсины в ощутимых количествах!

**Литература.** (Токсикология) *Santi R.*, *Luciani S.*, eds., Atractyloside: Chemistry, Biochemistry, and Toxicology, Piccin Medical Books, Padoue, 1978; *Klingenberg M.* TIBS, 1979, v. 4, pp. 249—252.
(Синтез) *Singh A. K.*, *Bakshi R. K.*, *Corey E. J.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, p. 6187—6189.

# Глава 8

# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

## 1. Удлинение углеродной цепи

Проблема введения дополнительного атома углерода в углеродную цепь относится к числу наиболее распространенных. Для ее решения найдены стандартные приемы. Такого рода рутинные операции проиллюстрированы ниже на примере недавно осуществленного синтеза (—)-грандизола — полового феромона самцов долгоносика *Anthonomus grandis*, паразитирующего на хлопке.

$$\mathrm{RCOOMe} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\mathrm{LiAlH_4}} \mathrm{RCH_2OH} \xrightarrow[\mathrm{C_5H_5N}]{\mathrm{TsCl}} \mathrm{RCH_2OTs} \xrightarrow[\text{ГМФА}]{\mathrm{NaCN}}$$

$$\rightarrow \mathrm{RCH_2CN} \xrightarrow[\mathrm{CH_2Cl_2}]{(\text{изо-Bu})_2\mathrm{AlH}} \mathrm{RCH_2CHO} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{\mathrm{LiAlH_4}} \mathrm{RCH_2CH_2OH}$$

Сложный эфир восстанавливают литийалюминийгидридом в спирт, который затем этерифицируют тозилхлоридом, что позволяет ввести тозилатную группу —OTs, являющуюся прекрасным нуклеофугом. Замещение на цианогруппу по $S_N2$-реакции приводит к образованию нитрила (это ключевая стадия, на которой, собственно, и вводится дополнительный углерод). Восстановление нитрила диизобутилалюминийгидридом дает после гидролиза альдегид, который остается только восстановить в спирт.

Такая последовательность до некоторой степени аналогична превращению $-\mathrm{COOMe} \rightarrow -\mathrm{CH_2SEt}$ в синтезе кантаридина по Сторку, которое мы обсуждали в гл. 7.

**Литература.** *Meyers A. I., Fleming S. A.* J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, p. 306.

## 2. Начало синтеза яда

Мы уже встречались с атрактилозидами, этими исключительно токсичными веществами, содержащимися в кофе. Недавно тот же синтез был проведен начиная с алкилирования. Метиловый эфир 5-метилциклогексадиен-1,3-карбоновой кислоты депротонируется диизопропиламидом лития в тетрагидрофуране при −78 °C в течение

часа (стадия *1*). Образующийся карбанион, стабилизированный благодаря сопряжению, выдерживают в том же растворителе с эквивалентным количеством гексаметилфосфотриамида и указанным на схеме реакции иодидом (стадия *2*). Эта $S_N2$-реакция приводит к образованию бициклического соединения с выходом 82% (ниже представлен лишь один из двух энантиомеров).

COOCH₃ → 1 → [Li(+) (-) COOCH₃] → 2 (I) → Me COOCH₃

Алкилирующими агентами очень часто служат алкилиодиды и их аналоги. Связь углерод—иод, имеющая довольно большую длину и соответственно низкую энергию, легко рвется. Это делает анион иода прекрасной уходящей группой или, иначе говоря, «нуклеофугом».

**Литература.** *Singh A. K., Bakshi R. K., Corey E. J.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 6187—6189.

### 3. Активация карбонильной группы путем замещения

Исходя из сложного эфира путем гидролиза водным раствором соды можно получить кислоту ($RCO_2Et \rightarrow RCO_2H$), обработка которой оксалилхлоридом ClCOCOCl приводит к хлорангидриду кислоты ($RCO_2H \rightarrow RCOCl$). Последняя под действием азида натрия $NaN_3$ превращается в ацилазид.

Эти превращения функциональных групп подготавливают переход ацилазида в изоцианат, который затем гидролизуют в производное аминокислоты (такой переход получил название «реакция Курциуса»).

Все описанные выше превращения являются фрагментом синтеза алкалоида — эрготамина, ответственного за заболевания ржи.

**Литература.** *Hoffmann A., Frey A. J., Ott H.* Experientia, 1961, v. 17, p. 206.

### 4. Горчичный газ

Горчичный газ, или иприт, имеет формулу $ClCH_2CH_2SCH_2CH_2Cl$. В его молекуле может происходить самопроизвольная внутримолекулярная $S_N2$-реакция с образованием хлорида сульфония, показанного ниже на схеме реакции. Наличие малого трехчленного цикла сообщает ему высокую реакционноспособность. Такой нуклеофил, как, например, ε-аминогруппа лизина белка, сразу же реагирует с ионом сульфония, что приводит к алкилированию белка. В этом состоит причина кожно-нарывного действия горчичного газа и поражения слизистых оболочек. Жертвами иприта в годы первой мировой войны стало около 400 000 человек.

**Литература.** *Breslow R.* Organic Reaction Mechanisms, W. A. Benjmain, Inc., New York, 1965, pp. 74—75.

## 5. Эпоксидные клеи

Эпоксидные смолы представляют собой эффективное связующее, применяемое для склеивания стекла, керамики, металлов, при отверждении которого образуется сетка из поперечных связей между полимерными цепями. Эпоксидные смолы получают в две стадии.

Сначала динатриевая соль бисфенола А реагирует с эпихлоргидрином, причем нуклеофил $ArO^{(-)}$ атакует эпоксид с раскрытием цикла. В результате этой $S_N2$-реакции получается преполимер с небольшой молекулярной массой.

На второй стадии образуются поперечные связи. Для этого полупродукт обрабатывают триамином, например $H_2N(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$. Конечные эпоксидные и свободные гидроксильные группы реагируют с образованием мостиковых связей между молекулами полупродукта.

«Художник лишь тот, кто может решение превратить в новую загадку».

*Карл Краус*

## 6. Биологический метилирующий агент

Чтобы провести превращение типа $Nu^{(-)} + CH_3 - X \rightarrow NuCH_3 + X^{(-)}$, в лаборатории обычно применяют метилиодид (X = I), т. е. метильную группу, связанную с легко отщепляющимся фрагментом. Природа выполняет эту задачу примерно так же, используя метильную группу, связанную с хорошей уходящей группой, которая представляет собой основание, сопряженное с сильной кислотой.

Природа продуцирует этот агент, присоединяя метионин (аминокислоту) через атом серы, являющийся наиболее сильным нуклеофильным центром, к аденозинтрифосфату. В результате этой $S_N2$-реакции замещения получается ион сульфония [трехкоординационная сера с лигандами, представляющими собой метильную группу $CH_3$; вся остальная часть молекулы метионина, обозначена через R, а радикал аденозина (рибоза + аденин) — через R′].

Этот биологический метилирующий агент, называемый S-аденозилметионином, участвует во многих реакциях метилирования, например в превращении норэпинефрина (норадреналина) в адреналин в коре надпочечников. Рассмотрим несколько подробнее приведенный выше пример.

**Литература.** *Страйер Л.* Биохимия. В 3-т.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1984—1985.
*McMurry J.* Organic Chemistry, Brooks-Cole, Monterey, 1984, pp. 328—329.

## 7. Хемотаксис бактерий или 200 микрон в свободном плавании

Это сложное и интересное биологическое явление было открыто независимо Пфеффером и Энгельманом в 80-х гг. XIX столетия. Оно было немного подзабыто, и интерес к нему возродился лишь в середине века XX, когда главным образом в трех лабораториях: Дж. Альдера (Висконсинский университет), Х. Берга (Califор-

нийский технологический институт, позже Гарвард) и Д. Кошланда (Беркли, Калифорния), — проводились важные исследования в этой области. Наиболее изучены два грамположительных вида — кишечная палочка *E. Coli* и сальмонелла *Salmonella Typhimurium*.

Существуют положительный хемотаксис, когда бактерия плывет к источнику привлекающего ее соединения, и отрицательный хемотаксис, когда она удаляется от источника отпугивающего ее соединения. Аттрактантами являются N-ацетилглюкозамин, D-фруктоза, D-галактоза, D-глюкоза и другие сахара; L-аспарагиновая кислота, L-аланин, L-серин и т. п. Среди отпугивающих веществ находятся жирные кислоты, простые спирты типа метанола и этанола, фенол, бензоат- и салицилат-анионы, скатол и т. п.

Движение бактерий происходит с высокой скоростью, несмотря на то что бактерии очень легки и пребывают в довольно вязкой водной среде. За секунду они проходят расстояние, эквивалентное 10—20 собственных линейных размеров! Плавание осуществляется с помощью похожей на винт корабля флагеллы, вращающейся со скоростью 15 оборотов в секунду. Однако движение бактерий далеко не однородно. В отсутствие химического сигнала бактерия движется в каком-либо направлении в течение секунды, затем поворачивается и перемещается в другом направлении, снова поворачивается и т. д. Поворот осуществляется путем изменения направления флагеллы.

Если в среде имеется какое-то привлекающее бактерию вещество, например галактоза, то броуновский характер движения сохраняется, но теперь интервалы движения в направлении аттрактанта удлиняются по сравнению с отрезками времени, в течение которых бактерия удаляется от источника этого вещества. Случайные движения переходят в более или менее направленное перемещение по градиенту концентрации аттрактанта в сторону его источника. Бактерия, по-видимому, все время оценивает концентрацию интересующего ее вещества и придерживается направления, в котором эта концентрация растет. Очевидно, у бактерии имеется химическая память о концентрации (или концентрациях), которые она ранее выявила в среде.

Рецепторы, ответственные за хемотаксис, к настоящему времени локализованы и идентифицированы. Они находятся между внешней мембраной, которая представляет собой довольно крупноячеистую сеть, и внутренней более плотной мембраной в области так называемой периплазмы. Идентифицировано около десятка рецепторов отпугивающих веществ и около двадцати рецепторов атт-

рактантов. Некоторые рецепторы индуцируются в ответ на стимулирующие химические вещества, другие действуют постоянно. Например, рецептор, воспринимающий аспарагиновую кислоту, имеет чувствительность около $10^{-8}$ М. Количество рецепторов данного типа в каждой клетке варьирует в пределах от 1000 до 10 000. Показано, что достаточно стимулировать один рецептор из тысячи, чтобы наблюдать клеточный отклик.

Рецепторы представляют собой белки с молекулярной массой около 30 000. В бактериях имеются и другие белки, функция которых состоит в передаче информации от периплазматического рецептора к компонентам цитоплазмы, контролирующим вращение флагеллы. Связывание этими рецепторами или высвобождение субстрата требует порядка секунды.

В клетках кишечной палочки *E. Coli* найдены четыре гомологичных белка, ответственных за передачу сигналов, которые обозначают символами Tsr, Tar, Trg и Tap. Эти белки содержат примерно по 550 аминокислотных остатков при молекулярной массе около 60 000. Способ записи информации в структуре таких белков очень прост — это метилирование. Остатки глутамата, специфичные для информационных белков, метилируются S-аденозилметионином в присутствии специального фермента метилтрансферазы, специфичного для хемотаксиса. Известно и число центров метилирования: пять в молекуле белка Tsr, четыре для Tar, пять для Trg и примерно столько же для Tap.

Аттрактанты увеличивают долю метилированного глутамата, а вещества, отпугивающие бактерии, ее уменьшают. В обратной реакции, деметилировании метилглутамата, метильные группы переносятся на молекулы растворителя, образуя метанол. Эту реакцию катализирует другой фермент — эстераза. Метилирование/деметилирование — процесс более медленный, чем связывание рецепторами, и длится около минуты.

Таким образом, имеется довольно тонкий химический код, являющийся бинарным, поскольку отвечает двумя сигналами — метилированием и деметилированием, и количественным, поскольку уровень метилирования/деметилирования зависит от концентрации химического стимула.

**Литература.** *Страйер Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1984—1985.
*Berg H. C., Purcell E. M.* Biophys. J., 1977, v. 20, pp. 193—219.
*Stewart R. C., Dahlquist F. W.* Chem. Rev., 1987, v. 87, pp. 997—1025.

## 8. Замещение при участии π-электронов с перегруппировкой

1,2-Гликоль этерифицируется *n*-толуолсульфохлоридом TsCl в присутствии пиридина в дихлорметане при 0 °C. Следует отметить селективность данного процесса, поскольку этерификации в тозилат подвергается только более доступный вторичный спирт. Удаление $TsO^{(-)}$ начинается с электрофильного катализа под действием $Li^{(+)}ClO_4^{(-)}$ в тетрагидрофуране. Участие соседних π-электронов

приводит к тому, что в пинаколиновой перегруппировке мигрирует именно ненасыщенный углерод. Образующийся аллильный карбокатион разряжается, высвобождая протон и образуя ненасыщенный и несопряженный семичленный циклический кетон. Его обработка 2н. HCl в этаноле при комнатной температуре приводит к изомеризации сопряженного циклогептенона и регенерации карбонильной группы, которая была защищена в виде этиленкеталя.

Здесь мы имели дело с классическим синтезом лонгифолена по Кори.

**Литература.** *Corey E. J., Ohno M., Vatakencherry P. A., Mitra R. B.* J. Am. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 1251; 1964, v. 86, p. 478.

## 9. Энантиоселективное алкилирование оксазолинами

Цель этой реакции состоит в энантиоселективном алкилировании группой R′ соседнего с карбонильной группой атома углерода. Основной замысел состоит в том, чтобы сначала получить гетероцикл с четко дифференцированными полупространствами, одно из которых блокировано группой, создающей стерические затруднения, а другое содержит атом кислорода, акцептор электронов.

Указанные на схеме реакции хиральные оксазолины получают исходя из аминокислоты серина (чистого энантиомера) S-конфигурации. Реакция серина сначала с фениллитием, а затем с борогидридом натрия дает аминоспирт.

**С другой стороны, присоединение этанола и соляной кислоты к нитрилу $RCH_2CN$ дает карбокатион, стабилизированный двумя гетероатомами O и N. Реакция карбокатиона с аминоспиртом [1) $-NH_4Cl$, $-EtOH$; 2) NaH, $-H_2$ и 3) MeI, $-NaI$] дает с высоким выходом (60—90%) хиральный $\Delta^2$-оксазолин (S, S)-конфигурации, являющийся чистым энантиомером.**

Этот оксазолин металлируется бутиллитием или диизопропиллитием в тетрагидрофуране при $-78$ °C. Только после этого вводят алкилирующий агент $R'X$ (при $-98$ °C) и медленно нагревают до комнатной температуры. $R'$ атакует почти исключительно по нижнему концу двойной связи преимущественно в Z-конфигурации. Продукт алкилирования гидролизуют 3M HCl с образованием кислоты или же восстанавливают борогидридом натрия ($NaBH_4$), а затем гидролизуют ($H_3O^+$) до альдегида. Выход одного из энантиомеров составляет 75—85%.

**Литература.** *Meyers A. I., Knauss G., Kamata K., Ford M. E.* J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 567.

# Глава 9

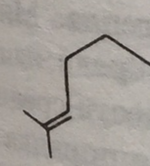
# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

## 1. Окисление диоксидом селена активированных связей C—H

При окислении диоксидом селена бициклического олефина получается аллиловый спирт. Региоселективность и стереоселективность (*экзо*-конфигурация) этой реакции объясняются доступностью аллильной связи C—H, трансформированной в C—O с целью образования первого переходного состояния циклической шестичленной структуры.

Окисление осуществляется региоселективно в *транс*-положении относительно самого объемистого заместителя при двойной связи C=C. В приводимом ниже примере относительные выходы основного продукта, соответствующего этому правилу, и побочного продукта составляют: аллиловый спирт E-конфигурации 70%, аллиловый спирт Z-конфигурации менее 2%.

Окисление в $\alpha$-положении к карбонильной группе циклопентанона приводит к количественному образованию дикетона с выходом 97%.



*Литература.* *Rabjohn N.* Org. React., 1976, v. 24, p. 261.
*Reich H. J.* Oxidation in Organic Chemistry, *Trahanovsky W. S.*, ed., Academic Press, New York, 1978, Part C, p. 1.

## 2. Усовершенствованный метод аллильного окисления диоксидом селена

Окисление диоксидом селена имеет два недостатка: во-первых, оно требует стехиометрического количества $SeO_2$ и, во-вторых, селен, образующийся в качестве вторичного продукта реакции, остается в смеси в коллоидной форме, так что от него трудно избавиться. Идея состоит в том, чтобы подвергнуть селен повторному окислению. Это можно осуществить с помощью *трет*-бутилгидропероксида $(CH_3)_3COOH$.

Первый из приведенных ниже примеров — это окисление концевого олефина. Превращение его в аллиловый спирт (с выходом 60%) осуществляется половиной эквивалента диоксида селена в присутствии двух эквивалентов гидропероксида.

Во втором примере в случае гераниолацетата условия реакции таковы: 0,1 моль субстрата, 2% диоксида селена, 0,4 моль гидропероксида; выход продукта 55%, причем реакция проходит регио- и стереоселективно.

## 3. Окисление пропилена в акролеин

Эта реакция катализируется оксигенированными комплексами молибдена(VI) в присутствии кислорода воздуха при температурах 350—450 °С в газовой фазе. Степень превращения составляет порядка 20% при селективности по акролеину около 80%. Реакция сильно экзотермична (– 88 ккал/моль), причем ее движущая сила

обусловлена как образованием двух нейтральных молекул, так и устойчивостью каждой из них.

$$CH_2{=}CH{-}CH_3 + O_2 \longrightarrow CH_2{=}CH{-}CHO + H_2O$$

Самым крупным мировым производителем акролеина (24 000 т в год) является французская фирма ATOCHEM, унаследовавшая этот процесс от компании «Пешинэ-Южин-Кюльман».

## 4. Окисление этилена в этиленоксид

Эта умеренно экзотермическая реакция (– 25 ккал/моль) осуществляется на гетерогенном серебряном катализаторе. На практике реакция сопровождается сгоранием части этилена и этиленоксида. Селективность промышленных процессов достигает 70% по

$$H_2C{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow C_2H_4O$$

этиленоксиду с выделением около 120 ккал/моль тепла. Мировое производство этиленоксида находится на 24 месте среди наиболее крупнотоннажных химических производств и на 10 месте среди производств продуктов органического синтеза, составляя порядка 5 Мт в год, в том числе на долю США приходится 2,7; Японии 0,7; Западной Европы 2 Мт. Этиленоксид играет столь важную роль благодаря тому, что напряжение в цикле делает его молекулы очень реакционноспособными.

## 5. Селективность при эпоксидировании

### А. Стереоселективность

Двойная связь норборнена (бицикло[2.2.1]гептен) более доступна с выпуклой *экзо*-стороны, чем с вогнутой *эндо*-стороны. Последняя до некоторой степени экранирована связями С(5)—Н и С(6)—Н. Эпоксидирование приводит к образованию 99% *экзо*-эпоксида

(обозначен на схеме реакции через X) и менее 1% *эндо*-изомера (обозначен буквой N). Достаточно блокировать *экзо*-сторону метильной группой в *син*-положении (7), чтобы понизить стереоселективность до 90% X и менее 10% N.

### Б. Региоселективность

Этиленовые связи обогащены электронами благодаря сверхсопряжению. Наиболее богатые электронами связи в то же время и легче всего замещаются. Лимонен, содержащий двойную связь с двумя заместителями вне цикла и двойную тризамещенную связь в цикле, селективно эпоксидируется по этой последней связи. Бисциклогексадиен-1,4, являющийся продуктом восстановления нафталина по Бёрчу, селективно эпоксидируется по тетразамещенной двойной связи.

**Литература.** *Brown H. C., Kawakami J. H., Ikegami S.* J. Am. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 6914.
*Knöll W., Tamm Ch.* Helv. Chim. Acta, 1975, v. 58, p. 1162.
*Vogel E., Biskup M., Pretzer W., Böll W. A.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1964, v. 3, p. 642.

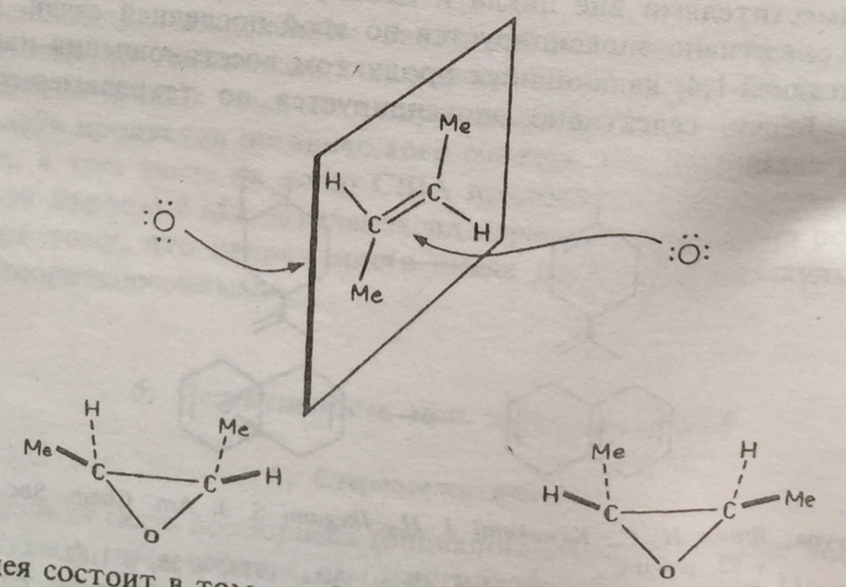
## 6. Энантиоселективное эпоксидирование по Шарплессу

«Мое личное убеждение состоит в том, что путь к научному открытию редко бывает прямым и вовсе необязательно требует больших познаний. В действительности я думаю, что часто у новичка, только приступившего к какой-либо деятельности, имеются большие преимущества, поскольку он многого не знает и, в частности, не знает обо всех осложняющих обстоятельствах, по которым тот или иной эксперимент мог бы не получиться».

*Айвар Живер,*
Нобелевский лауреат по физике за 1973 г.

Селективное эпоксидирование по Шарплессу — это новая реакция, открытая совсем недавно. Суммируем в самых общих чертах тот медленный, временами извилистый путь, который привел к ее открытию. Это послужит довольно типичным примером генезиса научного открытия, которое замешано и на изрядном терпении, и на гипотетических построениях, и на эдисоновском эмпиризме, и на целом ряде посторонних соображений, на удачах и компромиссах, а главное — на значительной дозе интуиции.

Сформулируем задачу так: в зависимости от того, какая из сторон *транс*-бутена атакуется электрофильным атомом кислорода, образуется эпоксид R,R- или S,S-конфигурации. Энантиоселективность проявляется в том, чтобы выход того или иного энантиомера был как можно бóльшим.




Идея состоит в том, чтобы использовать группу OH при одном из аллильных атомов углерода в качестве носителя. Эта группа на-

правляет эпоксидирование преимущественно в ту или иную сторону, и, следовательно, образующиеся эпоксиды будут диастереоизомерами. Действительно, применение *трет*-бутилгидропероксида в присутствии $V^{5+}$ в качестве катализатора позволяет добиться пероксидного окисления с очень большим преобладанием (98%) продукта, в котором две кислородсодержащие функциональные группы находятся в одном и том же полупространстве.

В качестве рабочей гипотезы можно следующим образом представить себе механизм катализа металлом (последний обозначен буквой M): между аллилоксидом и металлом образуется промежуточный продукт с ковалентной связью O—M. Отсюда ясно, почему только аллильные спирты, легко ионизирующиеся в алкоголяты, подвергаются такому диастереоселективному превращению. Этого, например, не наблюдается с метиловыми эфирами, с которыми были поставлены контрольные опыты (R обозначает *трет*-бутильную группу гидропероксида).

Можно сделать такое обобщение: когда аллильные спирты с открытой цепью подвергаются в тех же условиях эпоксидированию (*трет*-бутилгидропероксид, $V^{5+}$, $CH_2Cl_2$), то наблюдается значительное преобладание (не менее 80%) *эритро*-изомеров. Такое преобладание можно объяснить в рамках той же самой схемы с образованием промежуточного продукта, являющегося ковалентным соединением металла. Каким способом можно еще повысить относительный выход *эритро*-изомера?

Попробуем разобраться в вероятной структуре катализатора. Группы —OR при атоме ванадия(V) (как, впрочем, и при атоме молибдена, который тоже может служить катализатором) соответствуют, согласно сформулированной выше гипотезе, каталитическим центрам, причем *экзо*-группы типа M=O совершенно беспо-

лезны. Более того, они закрывают потенциальные центры присоединения хирального лиганда L, которым собственно и определяется энантиоселективность. Этот анализ привел Шарплесса к использованию комплексов титана.

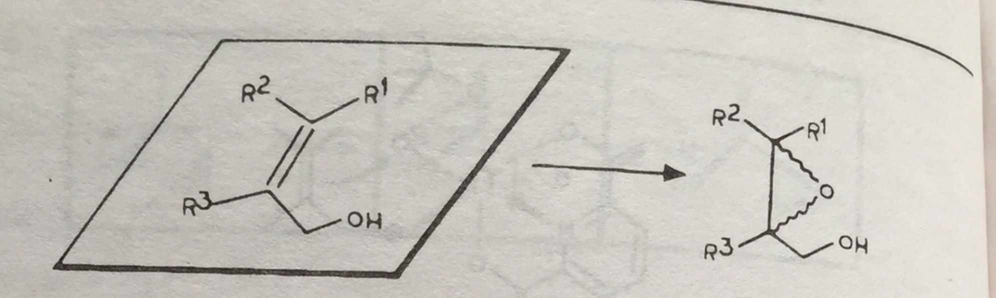
К. Барри Шарплесс решил попробовать провести эпоксидирование с помощью *трет*-бутилгидропероксида с Ti(*изо*-PrO)$_4$ в качестве катализатора. Субстратом служил гераниол. Он обнаружил — и это было ключевым наблюдением — что эпоксидирование идет лучше (быстрее и с более высоким выходом) в присутствии хелатирующего лиганда L (структура которого изображена ниже), являющегося пиридиндикарбоновой кислотой. Показана также вероятная структура переходного состояния этой каталитической реакции.

Далее Шапрлесс и его группа опробовали целый набор координационных соединений типа пиридина, содержащего при атомах С(2) и С(6) группы атомов, способные координироваться с титаном и имеющие максимальную симметрию относительно бинарной оси $C_2$, что обеспечивает хиральность. Однако все было безрезультатно, реакция не шла.

Тогда Гарри Мошер, его коллега и специалист по асимметрической индукции, внес предложение, устранившее это препятствие. Когда Шарплесс провел эпоксидирование с помощью той же смеси тетра-*изо*-пропоксититана с *трет*-бутилгидропероксидом (ТБГП) в присутствии этилтартрата, выход *эритро/трео*-изомеров оказался равным 97/3 и реакция останавливалась после 50%-ного превращения.

Возникло предположение, что субстратом в этом случае служил лишь один из аллильных спиртов, подвергаемых эпоксидированию. Таким образом было открыто энантиоселективное эпоксидирование!

В разработанном таким путем методе, схематически изображенном выше, использованы следующие условия: *трет*-бутилгидропероксид/$Ti$(*изо*-$PrO)_4/CH_2Cl_2$/диэтилтартрат при ~20 °C.




Природный (+)-диэтилтартрат (декстрожир) входит в состав комплекса, который эпоксидируется почти исключительно по нижней стороне (на приведенной выше схеме). И наоборот, если использовать его энантиомер (−)-диэтилтартрат (левожир) неприродного происхождения, то атака идет только по верхней стороне. При этом получаются хорошие выходы (70—90%), причем преобладание одного из энантиомеров составляет более 90%.

Эпоксидирование по Шарплессу было открыто в 1980 г., а первое коммерчески значимое применение (1981 г.) состояло в получении феромона тли *Gipsy moth*. В 1982 г. благодаря этой реакции был осуществлен полный синтез восьми L-гексоз. С 1985 г. фармацевтическая фирма «Апджон» использовала данный процесс для получения $C_8$-эпоксиспирта в количестве порядка десятков килограммов в реакторе емкостью более 2000 л!

Таким образом, упорство Бари Шарплесса было вознаграждено: «Я думал и думал месяцы и годы. Девяносто девять раз приходил к ложным заключениям. Но на сотый раз оказался прав!».

Литература. *Katsuki T., Sharpless K. B.* J. Am. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 5974.

### 7. Селективность озонолиза

Примером нам снова послужит лимонен, при озонолизе которого преимущественной атаке подвергается более замещенная двойная связь в цикле, более богатая электронами. Выход дикарбонилированного продукта составляет более 90%.

Можно ли наперекор этой региоселективности атаковать двойную связь вне цикла и притом избирательно? Без сомнения можно. Логика диктует нам, что в этой ситуации надо перед эпоксидированием (действием *м*-хлорнадбензойной кислоты) защитить более реакционноспособную двойную связь. Образующийся эпоксид подвергают озонолизу и заканчивают процесс регенерацией двойной связи

+ $H_2C{=}O$

в шестичленном цикле, используя смесь Zn/NaI в NaOAc/AcOH; выход составляет 36%.

**Литература.** *Edwards J. A., Sundeen J., Salmond W., Iwadare T., Fried J. H.* Tetrahedron Lett., 1972, p. 791.

«В наше время человек, заявляющий, что то или иное не может быть сделано, рискует быть прерванным каким-нибудь идиотом, который это уже сделал».

*Элберт Хаббард*
[*Elbert Hubbard*,
More Random Walks in Science, *Weber R. L.*,
ed., vol. 2, Institute of Physics, Bristol, 1982].

## 8. Селективное окисление спиртов

Ниже показан пример удивительно селективного и мягкого действия реактива Коллинза $CrO_3 \cdot py_2$, родственного хлорохромату

пиридиния. Субстратом служит стероид, содержащий все три спиртовые группы первичного, вторичного и третичного спиртов. Поскольку реакционноспособность возрастает в ряду: третичные ≪ первичные < вторичные спирты, в кетон окисляется только вторичная спиртовая группа.

Литература. *Allen W. S., Bernstein S., Littell R.* J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 6116. *Djerassi C., Engle R. R., Bowers A.* J. Org. Chem., 1956, v. 21, p. 1457.

Другим мягким окислителем, способным окислять вторичный спирт, не затрагивая первичный гидроксил, также содержащийся в молекуле, является карбонат серебра на цеолите (кизельгур, или порошок из остатков диатомовых водорослей). Этот реагент, предложенный Фетизоном и Гольфье, был прототипом целого ряда реагентов на твердом носителе, в настоящее время ставших весьма популярными благодаря своей эффективности и простоте в обращении.

Литература. *Fétizon M., Golfier M.* C. R. Ac. Sci. Paris, 1968, v. 267B, p. 900 Preparative Chemistry Using Supported Reagents, Laszlo P., ed., Academic Press, San Diego, 1987.

## 9. Биологическое окисление спиртов

Ферменты — алкогольдегидрогеназы — окисляют спирты в карбонилсодержащие производные:

этанол ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) → ацетальдегид

молочная кислота ($R^1 = CH_3$, $R^2 = CO_2H$) → пировиноградная кислота

Окислительно-восстановительная пара НАД$^+$/НАДН служит в этом случае коферментом. Восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) содержит в цикле тетраэдрический углерод, который, таким образом, не является ароматическим. НАДН высвобождает гидрид-ион $H^{(-)}$ с образованием никотинамидадениннуклеотида НАД$^{(+)}$, являющегося ароматическим соединением. Переход НАДН → НАД$^{(+)}$ соответствует возрастанию стабильности системы и сопровождается выделением тепла. Следовательно, для окисления спирта в организме требуется основание :B, отрывающее от спирта протон. Если основность воды достаточно велика, то образуется $H_3O^{(+)}$, если же нет, то используется сопряженное основание $OH^{(-)}$ и образуется $H_2O$.

$$R^1R^2CHOH \longrightarrow R^1R^2C{=}O + H^+$$

НАД$^+$ НАДН

**Литература.** *Страйер Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1984—1985.

«Не будем объяснять случайными причинами важные явления».

*Гераклит*

## 10. И фермент может встретиться с затруднениями

Заслуживает рассмотрения окисление альдегидов в кислоты в ходе биологического обмена веществ, поскольку в данном примере прямой процесс окисления, который в этом случае затруднен или вообще невозможен, существенно модифицируется. При окислении альдегида в кислоту надо заменить отрицательно заряженный атом водорода (гидрид-ион $H^{(-)}$) на группу $OH^{(-)}$. Диссоциативный ме-

ханизм предполагал бы разделение частиц $H^{(-)}$ и $O{=}C^{(+)}{-}R$, что затруднительно из-за электростатического притяжения.

$$R{-}\overset{\delta+}{C}H{=}O^{\delta-} + [O] \longrightarrow R{-}C({=}O){-}O{-}H$$

Хитрость, используемая метаболизмом, состоит прежде всего в том, что сначала присоединяется нуклеофильная частица $X^{(-)}$, а затем образуется ацилированный промежуточный продукт с отщеп-

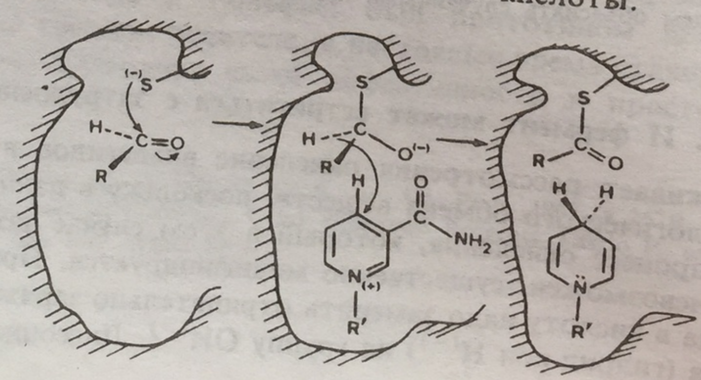
$$R{-}CH{=}O + X^{(-)} \longrightarrow R{-}CH(X){-}O^{(-)} \longrightarrow R{-}C({=}O){-}X + H^{(-)}$$

$$R{-}C({=}O){-}X + {}^{(-)}O{-}P({=}O)(OH){-}O^{(-)} \longrightarrow R{-}C({=}O){-}O{-}P({=}O)(OH){-}O^{(-)} + X^{(-)}$$

$$\downarrow$$

$$R{-}C({=}O){-}OH + PO_3^{(-)}$$

лением гидрид-иона. Реакция завершается присоединением реагента, являющегося донором $OH^{(-)}$, т. е. фосфат-иона, и регенерацией нуклеофила $X^{(-)}$ путем его отщепления. Расщепление связи O—P приводит к образованию фосфат-иона $PO_3^{(-)}$, сильно стабилизированного за счет резонанса, и карбоновой кислоты.



Такое окислительное фосфорилирование осуществляется глицеральдегид-D-фосфат-дегидрогеназой. Нуклеофильная частица $X^{(-)}$ представляет собой отрицательно заряженный атом серы цистеинового остатка. Гидрид-ион отрывается от тетраэдрического интермедиата коферментом $НАД^{(+)}$, связанным с ферментом.

## 11. Образование уксусного альдегида путем окисления этилена

Почти столетие назад было замечено, что в присутствии солей платины этилен селективно окисляется в ацетальдегид. Реакция идет стехиометрически, поскольку соли платины восстанавливаются до металла (Ф. С. Филлипс, 1894). Процесс Вакера—Хёхста, разработанный в конце 50-х гг., уже был каталитическим. Катализатором служила смесь $PdCl_2 + CuCl_2$. Газообразные реагенты (этилен и кислород или воздух) реагируют с водным раствором катализатора под давлением 3—10 бар при температуре выше 100 °С с селективностью около 95%.

Механизм процесса включает образование $\pi$-комплекса этилена и палладия плоскоквадратной структуры. Этот комплекс превращается в $\sigma$-комплекс с образованием связи между двумя этиленовыми лигандами и OH, который распадается, как указано ниже на схеме реакции. Остается снова окислить палладий, в чем и состоит роль меди(II), которая в свою очередь повторно окисляется воздухом. Ежегодное производство ацетальдегида по этой реакции составляло в 1978 г. 2,6 Мт; около половины этого количества шло на получение уксусной кислоты окислением.

$$[Cl_2Pd(OH)(CH_2{=}CH_2)]^{(-)} \longrightarrow [Cl_2Pd{-}C_2H_4OH]^{(-)} \longrightarrow H_3C{-}CHO + Pd^0 + 2\,Cl^{(-)} + H^{(+)}$$

Аналогичный вакер-процесс разработан для превращения пропилена в ацетон с ежегодной производительностью около 2 Мт.

Литература. *Weissermel K., Arpe H. J.* Chimie organique industrielle, Masson, Paris, 1981.

8 Зак. 177

## 12. Привкус земли

Недавно идентифицировано природное соединение, определяющее запах свежевскопанной земли, а также привкус земли или тины у некоторых видов рыб. Речь идет о метаболите некоторых мхов (актиномицетов), который получил название геосмин. Геосмин имеет молекулярный остов *транс*-декалина, у которого в месте соединения двух циклов находятся метильная и третичная спиртовая группы, а вторая метильная группа присоединена в положении, соседнем с атомом, несущим кислородсодержащую группу, с той же стороны плоскости кольца.

При синтезе геосмина исходят из изображеного ниже на схеме реакции циклогексенона. Обработка литийалюминийгидридом (*а*) дает смесь спиртов, которые этерифицируются уксусным ангидридом (*б*). Восстановительное расщепление образующихся ацетатов литием в растворе этаноламина (*в*) приводит к бициклическому олефину.

Бициклический олефин под действием *м*-хлорнадбензойной кислоты *м*-$ClC_6H_4CO_3H$ (*г*) превращается в эпоксид с преобладанием стереоизомера (выход 57%), образующегося в результате атаки этиленовой двойной связи с наиболее доступной стороны, т. е. не содержащего метильной группы в месте соединения циклов. Остается только раскрыть этот преобладающий эпоксид после его отделения от смеси, что достигается действием литийалюминийгидрида (*д*). В результате такого повторного восстановительного расщепления, аналогичного стадии (*в*), получают геосмин.

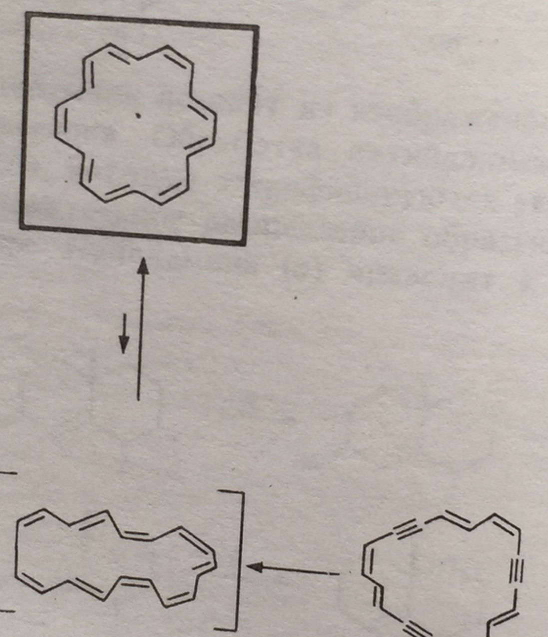
**Литература.** *Gerber N. N., Lechevalier H. A.* Appl. Microbiol., 1965, v. 13, p. 935. *Marshall J. A., Hochstetler A. R.* J. Org. Chem., 1968, v. 33, pp. 2593—2595.

## Глава 10

# ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

### 1. Путь к ароматическому аннулену

При *цис*-гидрировании трех ацетиленовых связей в молекуле указанного на схеме реакции предшественника с применением катализатора Линдлара получается промежуточный продукт с определенной последовательностью *цис*- и *транс*-этиленовых (*ц* и *т* соответственно) связей: (*ц—ц—т—ц—ц—т—ц—ц—т*).



Этот дестабилизированный напряжением промежуточный продукт превращается в таутомер, в котором сопряженные связи C=C следует в порядке *ц—т—т—ц—т—т—ц—т—т*.

Речь идет об [18]аннулене, в макроциклической плоской структуре которого содержатся 18 делокализованных π-электронов, что, таким образом, удовлетворяет правилу ароматичности Хюккеля ($4n + 2$; $n = 4$).

**Литература.** *Sondheimer F., Wolovsky R., Amiel Y.* J. Am. Chem. Soc., 1962, v. 84, p. 274.

## 2. Селективность каталитического гидрирования двойных связей

Рассматриваемый субстрат — лимонен, содержащийся в соке лимона, определяет характерный запах этого фрукта. Каталитическое гидрирование (под давлением 3—4 бар $H_2$, палладий на угле) приводит с количественным выходом (98%) к моногидрированному продукту. Региоселективность определяется различием в устойчивости (реакционноспособности) двух этиленовых связей в лимонене: менее устойчивая дизамещенная двойная связь гидрируется быстрее (отсюда и региоселективность).

Другой пример иллюстрирует стереоселективность каталитического гидрирования. Две метильные группы делают верхнюю сторону менее доступной, чем нижняя, относительно двойной связи C=C. В присутствии катализатора Pd/C под давлением водорода продукт гидрирования, показанный на схеме реакции, образуется с выходом 84%. При гидрировании не затрагивается ароматический цикл, защищенный в данном случае благодаря своей стабильности.

HOOC HOOC

**Литература.** *Stork G., Schulenberg J. W.* J. Am. Chem. Soc., 1962, v. 84, p. 284.

## 3. Промышленные применения катализатора Линдлара. Ретиноиды

В химии ретиноидов широко применяется *цис*-гидрирование тройной связи водородом в присутствии катализатора (например фирмой «Гофман—Лярош» в Бале). Получаемые продукты служат профилактическим средством против рака эпителиальных тканей (кожи, сосудов и т. п.).

Изображенная на приведенной ниже схеме реакция приводит к

*цис*-7-ретинолу. Речь идет об одном из изомеров витамина А; последний имеет двойную 7—8-связь в *транс*-конфигурации.

## 4. Сравнение двух процессов гидрирования

Исходя из указанной на схеме ацетиленкарбоновой кислоты с применением катализатора Линдлара (*а*) и молекулярного водорода получают с количественным выходом (более 98%) *цис*-олефин. Если же проводить реакцию в условиях, предложенных Бёрчем (*б*: $Li/NH_3$ в тетрагидрофуране при −40 °C), то с выходом 98% получается *транс*-олефин.

**Литература.** *Dear R. E. A., Pattison F. L. M.* J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 622.
*Fried J., Heim S., Etheredge S. J., Sunder—Plassmann P., Santhanakrishnan T. S., Himuzu J. L., Lin C. H.* Chem. Comm., 1968, v. 634.

## 5. Стереоселективность при восстановлении по Бёрчу двойной связи С=С

Восстановление в условиях реакции Бёрча циклогексенона идет селективно и направлено исключительно по двойной связи С=С. Результат этой реакции поразителен — с выходом 94% получается *транс*-декалон, тогда как *цис*-декалона образуется менее 1%, хотя *транс*-продукт дестабилизирован взаимодействием между метильной и метоксильной группами, поскольку оба аксиальных заместителя находятся в положении 1,3 циклогексана.

Me OMe O → Me OMc O H + H OMe Me O

Me 3 OMe 1

Объяснение этому факту можно найти в механизме восстановления. Промежуточный продукт может быть или карбанионом, сопряженным с енолятом *а* и *б* или карбанионом, сопряженным с енолятом *в*. Промежуточный продукт *б* испытывает дополнительное 1,3-диаксиальное отталкивание с нижней стороны, в результате чего предпочтительным становится путь реакции через образование продукта *а*.

OMe Me (−)O (−) *а*

OMe Me (−) O(−) *б*

OMe Me (−) O(−) *в*

Литература. *Stork G., Darling S. D.* J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 1761.

## 6. Примеры каталитического гидрирования промышленного значения

Бензол гидрируется в циклогексан в жидкой фазе при температуре 150—200 °С под давлением водорода 20—40 бар с никелевым или платиновым катализатором. Эти процессы требуют применения бензола с содержанием серы не более 1 млн. доли, поскольку сера отравляет катализаторы. Кроме того, поскольку реакция экзотермична ($\Delta H^\circ = -5$ ккал/моль), требуется эффективный отвод тепла. Этот основной путь реакции приводит с выходом около 85% к циклогексану. В последнее десятилетие объем производства циклогексана составлял в США около 1 Мт, а в Японии — около половины этого количества.

$$C_6H_6 + 3\,H_2 \longrightarrow C_6H_{12}$$

Превращение фенола в циклогексанол — это также один из основных способов получения циклогексанола, осуществляемый на никелевом катализаторе под давлением водорода 150 бар в температурном интервале 150—200 °С. Полученный таким путем циклогексанол окисляют затем до циклогексанона, а далее в результате окислительного расщепления (азотная кислота или молекулярный кислород) получают адипиновую кислоту, которая используется для получения найлона-6,6. Производство адипиновой кислоты в США в 1977 г. составило 841 тыс. т.

$$C_6H_5OH + 3\,H_2 \longrightarrow C_6H_{11}OH \longrightarrow C_6H_{10}O \longrightarrow HOOC(CH_2)_4COOH$$

**Литература.** *Weissermel K., Arpe H. J.* Chimie organique industrielle, Masson, Paris, 1981.

## 7. Некоторые применения реакции восстановления по Бёрчу

Анизол дает с выходом около 79% циклогексадиен-1,4, содержащий в положении C(1) донорный метоксизаместитель. Бензойная кислота гидрируется также с образованием циклогексадиена-1,4, но акцепторный заместитель оказывается при тетраэдрическом атоме углерода (выход 89%).

Восстановление нафталина по Бёрчу (14 ч с постепенным повышением температуры от −70 до −30 °C в присутствии натрия в смеси этилового спирта, эфира и аммиака 1 : 1 : 5) приводит к бициклогексадиену-1,4 с количественным выходом (около 100%).

Восстановление по Бёрчу возможно при наличии защищенной карбонильной группы. Разумеется, если имеется конкуренция между восстановлением по Бёрчу этиленовой связи и бензольного кольца, то селективно восстанавливается этиленовая связь.

**Литература.** *Cole J. E., Johnson W. S., et al.*, J. Chem. Soc., 1962, v. 244.

## 8. Селективность при восстановлении гидридами

Цианоборат $BH_3CN^{(-)}$, связанный с объемистым противоионом $^{(+)}NBu_4$, восстанавливает альдегиды гораздо быстрее, чем кетоны. Реакция идет при комнатной температуре в гексаметилфосфортриамиде, подкисленном серной кислотой (pH около 4). Продукт на 90% состоит из первичного спирта и на 5% из 1,2-диола.

$$R(CHO)-C(=O)-R' \longrightarrow R(CH_2OH)-C(=O)-R' + R(CH_2OH)-CHOH-R'$$

Гидриды алюминия с громоздкими группами при атоме металла (например, диизобутилалюминий) восстанавливают сложные эфиры или амиды в соответствующие альдегиды или полуацетали. Интересно, что это восстановление останавливается на стадии образования промежуточного продукта окисления; альдегид далее не восстанавливается в спирт.

MeO OMe COOMe OSi$(CH_2Ph)_3$ → MeO OMe CHO OSi$(CH_2Ph)_3$

Сложные эфиры могут восстанавливаться в простые при участии комбинации борогидрида натрия и трифторида бора в эфире, если речь идет о третичном спирте, как это видно из следующей таблицы:

| R | Выход, % |
|---|---|
| Ar | 0 |
| *н*-Bu | 7 |
| *втор*-Bu | 41 |
| *трет*-Bu | 76 |

COOR → OR

Литература. *Hutchins R. O., Kandasamy D.* J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 6131.
*Corey E. J., Nicolaou K. C., Tora T.* J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 2287.
*Pettit G. R., Piatak D. M.* J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 2127.

Мы уже касались проблемы селективности восстановления кето-группы, сопряженной с этиленовой связью, в результате которого восстанавливается связь C=C, но не затрагивается связь C=O (в условиях реакции Бёрча). Каким же путем, напротив, можно восстановить группу C=O, не подвергая гидрированию связь C=C, сопряженную с карбонильной группой?

Первый путь состоит в использовании гидрида алюминия, образующегося *in situ* по реакции:

$$3LiAlH_4 + AlCl_3 \rightleftarrows 4AlH_3 + 3LiCl$$

(как и изоэлектронный ему $BH_3$, $AlH_3$ существует в форме димера с двумя трехцентровыми связями Al—H—Al).

В первом случае образуется 93% аллильных спиртов и всего 2% насыщенных спиртов.

Другой путь состоит в использовании борогидрида натрия в присутствии солей церия(III). В реакции, изображенной ниже на схеме, этот реагент дает 100%-ный выход. Можно также отметить стереоселективность такой реакции.

**Литература.** *Wigfield D. C., Taymaz K.* Tetrahedron Lett., 1973, v. 4841.
*Dauben W. G., Williams R. G., McKelvey R. D.* J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 3932.
*Luch J. L., Rodriguez-Hahn L., Crabbé P.* Chem. Comm., 1978, p. 601.

## 9. Стереоселективность при восстановлении гидридами металлов

Люш разработал процесс при участии смеси борогидрида натрия с Ce(III), позволяющий количественно (99%) восстанавливать одну карбонильную группу с образованием лишь одного спирта в результате атаки нуклеофилом $R^{(-)}$ с задней стороны (α-сторона стероидной системы).

Такие реакции восстановления гидридами металлов $M^{(+)}H^{(-)}$ тем легче осуществляются с наиболее доступной стороны карбонильной группы, чем более объемистые заместители имеются при металлическом центре. Например, гидро-*трет*-бутоксиалюминат лития $Li^{(+)}AlH(O\text{-}\mathit{трет}\text{-}Bu)_3$ дает с количественным выходом два изображенных ниже эпимерных спирта со стереоселективностью 9 : 1 в пользу 17$\alpha$-эпимера.

То же самое относится к комплексным боранам, как, например, $Li^{(+)}BHSia_3^{(-)}$ (где Sia — *втор*-изоамил, т. е. 1,2-диметилпропил). Этот реагент восстанавливает 3-метилциклогексанон в термодинамически менее устойчивый аксиальный спирт. Атака, приводящая к экваториальному спирту, затруднена наличием двух аксиальных связей при C(3,5).

$$Li^{(+)}AlH(OMe)_3 + (\ldots)_3B \xrightarrow{\Delta} Al(OMe)_3 + Li^{(+)}BHSia_3^{(-)}$$

**Литература.** *Luche J. L., Rodriguez-Hahn L., Crabbe P.* Chem. Comm., 1978, p. 601. *Kuo C. H., Taub D., Wendler N. L.*, J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 3126. *Brown H. C., Krishnamurthy S.* J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7159.

## 10. Как повысить продуктивность шелковичных червей

Ниже изображена молекула тетрациклического соединения 20-гидроксиэкдизона — гормона класса стероидов, способствующего

повышению продуктивности шелковичных червей. Последние образуют этот гормон исходя из его предшественника $\alpha$-экдизона, не содержащего кислорода в положении 20.

Если добавлять экдизоны в рацион шелковичных червей из расчета 15 мг на 20 000 личинок в точно определенный момент их развития, то в колонии происходит синхронизация продуцирования коконов. Полезно одновременно вводить в рацион и добавку лауринового спирта $CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$, стимулирующего перемещение личинок к местам их гнездования, в которых шелковая нить получается наивысшего качества.

Проблема, однако, в том, что шелковичный червь *Bombyx mori* не способен сам по себе осуществлять синтез экдизонов! В общем случае в метаболизме насекомых нет эндогенного биосинтеза стероидов в качестве гормонов роста, развития и размножения. Как правило, в их организме для этой цели используются превращения холестерина.

Холестерин не составляет исключения — насекомые не могут осуществлять полный его синтез. И растительноядные, и хищные насекомые используют в качестве исходного сырья стероиды растительного происхождения, которые они сначала превращают в холестерин.

В частности, шелковичный червь использует ситостерин — стероид растительного происхождения, который они превращают в холестерин по приводимой ниже схеме. К другим стероидам растительного происхождения, которые насекомые, включая и шелковичных червей, превращают в холестерин, относятся стигмастерин и кампестерин. Мы не приводим их формул, однако метаболические пути, приводящие к превращению их в холестерин, известны во всех подробностях.

Шелковичные черви хорошо себя чувствуют, когда в их рационе содержится от 0,1 до 0,5% стероидов (или непосредственно холестерина). Их проторакальная железа выделяет $\alpha$-экдизон, продуцируемый из холестерина в соответствии с приводимой ниже схемой. Превращение $\alpha$-экдизона в 20-гидроксиэкдизон осуществляется во многих органах (в жировом теле, мальпигиевых тельцах, эпителии кишечника и других органов), однако в основном эта реакция осуществляется в яичниках. На некоторых стадиях развития яичники составляют до 60% от веса всего насекомого (куколка). Это весьма примечательный орган, поскольку экдизоновые стероиды, образовавшиеся в проторакальной железе, приводят к его созреванию. Он обогащается экдистероидами из гемолимфы, превращает экдистероиды, образует их гликоконъюгаты и служит для их запасания.

Синтез экдизонов имеет важное промышленное значение, поскольку, как мы уже видели в начале раздела, экдизоны позволяют улучшить качество шелка и увеличить его производство путем синхронизации формирования коконов личинками. В одном из химических синтезов в отличие от биосинтетического пути, о котором шла речь выше, в качестве первичного сырья использовали диосгенин. Прежде чем описывать ключевую стадию такого синтеза, разработанного Наканиши, я позволю себе краткое отступление по поводу этого вещества.

В конце тридцатых годов химики по образцу насекомых получали стероидные гормоны исходя из холестерина или стигмастерина, но выходы получались низкие. В результате цены поднялись и 1 грамм прогестерона стоил 1000 долларов.

Руссель Маркер был химиком, работавшим в области стероидов сначала в Рокфеллеровском институте, а затем, начиная с 1934 г., в колледже штата Пенсильвания. Он искал растительные источники стероидов, что привело его к исследованию возможностей диосгенина. Находясь в конце 1941 г. в Техасе, Маркер узнал о существовании мексиканского растения *Dioscorea*, клубни которого достигают веса в сотни килограммов. Это растение показалось ему многообещающим источником диосгенина.

Маркер отправился в Мексику. В январе 1942 г. при посредничестве посольства США в Мексике он познакомился с мексиканским ботаником, вместе с которым решил собирать эти растения, произраставшие в штате Веракрус и известные там под названием «кабеца де негро» (*Dioscorea composita* и *D. terpinapensis*). Маркер арендовал грузовик. Ботаник, прибывший в сопровождении своей приятельницы и матери, собиравшейся стать их проводником, а также переводчика, отказался двигаться с места, пока Маркер не согласился взять с собой всю эту команду. Первая экспедиция потерпела неудачу и вернулась в Мехико спустя пять дней без «кабеца де негро». Тогда Маркер решил один отправиться автобусом в мексиканскую провинцию и вернулся в столицу с образцом этого растения. В октябре 1942 г. Маркер (которому не удалось убедить учреждение, в котором он работал, в перспективности своего начинания) снова отправился в Мексику, взяв половину своих сбережений.

Вернувшись в Пенсильванию, он привез с собой 10 тонн клубней «кабеца де негро». В лаборатории одного из своих коллег Маркер превратил это сырье в 3 кг прогестерона. Коллега, которому он уступил четверть этого количества, продавал продукт по 80 долларов за грамм!

За время своего пребывания в Мексике в 1942 г. Маркер заключил договор с владельцем лаборатории, производящей гормоны, с целью основания фирмы («Синтекс») по производству стероидов из клубней растений «кабеца де негро» (называемого также в латиноамериканских странах «барбаско»). В 1944 г. Маркер получил уже 30 кг прогестерона и 10 кг дегидроизоандростерона.

Дальше случилась грусная история. Маркера лишили принадлежавших ему как основателю 40% акций «Синтекса». Он попытался основать другую, конкурирующую компанию, но ему скоро пришлось прикрыть лавочку, а с 1949 г. вообще оставить химию. В настоящее время по методу Маркера ежегодно перерабатываются около 60 000 т клубней.

Ключевая стадия синтеза экдизона по Наканиши состоит в вос-

становительном расщеплении пятичленного кислородного гетероцикла с использованием цинковой пыли в уксусной кислоте.

Проще всего объяснить этот процесс по аналогии с нуклеофильным замещением гидрид-ионом уходящей кислородсодержащей группы с обращением конфигурации. В данном случае атака не идет непосредственно по углероду, несущему кислород. Нуклеофильная атака восстановителем направлена на $\delta$-углерод на конце сопряженной системы; при этом имеет место винилогия, т. е. передача влияния через $\pi$-электронную систему.

9 Зак. 177

**Литература.** *Ikekawa N.* Experientia, 1983, v. 39, pp. 466—473.
*Lee E., Liu Y.—T., Solomon P. H., Nakanishi K.* J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, pp. 1634—1635; Chem. Eng. News, 13 июля 1987, p. 48.
*Marker R. E., Wagner R. B., Ulshafer P. R., Wittbecker E. L., Goldsmith D. P. J., Ruof C. H.* J. Am. Chem. Soc., 1947, v. 69, pp. 2167—2230.

# Глава 11

# РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

## 1. Полиэтилен

Почти половина производимого в мире этилена идет на полимеризацию (данные 1977 г.): в США 41%, в Японии 37%, в Западной Европе 48%, в Германии 48%. Ежегодное производство полиэтилена в США составляет порядка 4 Мт.

Этот полимерный материал был открыт более или менее случайно Фосеттом и Гибсоном в начале 30-х гг. При попытках провести конденсацию этилена с бензальдегидом при высоком давлении (2500 атм) образовывался твердый остаток. В действительности инициатором полимеризации служили следы кислорода, содержавшиеся в этой системе. Первое промышленное применение полученного в те годы полиэтилена состояло в изготовлении коаксиальных кабелей для радарных установок во время второй мировой войны.

Полиэтилен высокой плотности линейной структуры получается полимеризацией этилена в присутствии смеси $TiCl_3 + Me_2AlCl$ в качестве катализатора (катализатор Циглера) или в присутствии $CrO_3$, нанесенного на силикагель (процесс Хогана—Бэнкса).

Литература. *Weissermel K., Arpe H. J.* Chimie Ogranique Industrielle, Masson, Paris, 1981.

*Seymour R. B.* J. Chem. Ed., 1987, v. 64, pp. 63—68.

«То что научные задачи часто возникают в форме поиска вспомогательных гипотез, так же как и в виде поиска и проверки ранее сделанных предположений, слишком часто игнорировалось в философии науки. Такое пренебрежение — в основном результат принятия позитивистской модели и ее некритического приложения к существующим физическим теориям».

*Х. Патнэм*

[*Putnam H.* Mind Language and Reality (Philosophical Papers 2), Cambridge University Press, 1975, p. 214]

## 2. Некоторые промышленные реакции присоединения к этилену

Присоединение воды к этилену дает этанол с выделением тепла (−11 ккал/моль). Реакция идет в газовой фазе на гетерогенных катализаторах, являющихся бренстедовскими кислотами, чаще всего с использованием системы $H_3PO_4/SiO_2$ при температуре около 300 °C и давлении примерно 70 бар. Процесс приходится вести при мольном соотношении вода/этилен менее 0,6, поскольку водяной пар разрушает катализатор вследствие выноса фосфорной кислоты. В результате выход конверсии не превышает 4%, откуда возникает необходимость в повторном использовании этилена (рециклинг). Поэтому этилен должен быть очень чистым. Этанол выделяют из водного раствора путем перегонки, получая 95%-ную азеотропную смесь. Для полного высушивания применяют бензол в качестве водоотнимающего средства. Несмотря на все эти осложнения, такой процесс, разработанный фирмой «Шелл» примерно в 1947 г., используется до настоящего времени на многих установках по всему миру; в США действует установка единичной мощности 380 кт/год, а установка фирмы «Веба», расположенная по соседству с установкой фирмы «Шелл», имеет производительность 710 кт/год.

В результате каталитического присоединения уксусной кислоты к этилену образуется этилацетат — растворитель, используемый в лакокрасочной промышленности. Этот прогрессивный процесс, который пока еще не достиг полного промышленного масштаба, очевидно, должен вытеснить традиционный способ получения этилацетата по реакции Тищенко между двумя молекулами уксусного альдегида.

| Страна | Производство этилацетата, кт 1974 | 1975 | 1976 | 1977 |
|---|---|---|---|---|
| США | 65 | 66 | 61 | 62 |
| Япония | 70 | 78 | 91 | [a] |
| Германия | 82 | 60 | 72 | 66 |

[a] Данные не опубликованы.

Присоединение хлора к этилену приводит к 1,2-дихлорэтану. Это один из самых крупномасштабных процессов химической промышленности, занимавший в 1986 г. 12 место по объему производства среди всей химической продукции и третье место по объему производства среди продуктов органического синтеза после этилена

и пропилена. Одно из главных применений дихлорэтана — превращение в результате крекинга в хлорвинил.

Раньше дихлорэтан получали непосредственным присоединением хлора к этилену в жидкой фазе. Современный процесс представляет собой оксихлорирование этилена в газовой фазе. Он включает реакцию $C_2H_4 + 2CuCl_2 = ClCH_2Cl + 2CuCl$ с регенерацией катализатора (соли меди) окислением кислородом:

$$2CuCl + \frac{1}{2}O_2 = CuO + CuCl_2$$

$$CuO + 2HCl = CuCl_2 + H_2O$$

Непосредственное хлорирование этилена — экзотермическая реакция (тепловой эффект 43 ккал/моль), а при оксихлорировании по указанной выше стехиометрии выделяется 57 ккал/моль. Усиление экзотермичности определяется образованием воды. Чтобы избежать перегрева, важно эффективно отводить тепло, в противном случае наступает избыточное хлорирование этилена и даже полное сгорание до углекислого газа и воды. Отвод тепла осуществляется путем применения или реакторов со связанным реакционным слоем, или реакторов с ожиженным реакционным слоем. Реакция идет при 220—240 °С под давлением 2—4 бар газовой смеси $2HCl + \frac{1}{2}O_2 + C_2H_4$.

*Производство дихлорэтана*
*(«пробуждающийся гигант»)*

| | Ежегодный прирост, % |
|---|---|
| 1976—1986 | 6,1 |
| 1981—1986 | 7,8 |
| 1984—1985 | 13,0 |
| 1985—1986 | 20,1 |

**Общее производство $6{,}59 \cdot 10^9$ кг в 1986 г.**

**Литература.** Chemical and Engineering News, 1987, № 13, p. 21.

Один из путей, ведущих к получению винилацетата, состоит в ацетоксилировании этилена. Эта стехиометрическая реакция, открытая Ю. Ю. Моисеевым с сотр., идет по следующей схеме:

$$CH_2 = CH_2 + PdCl_2 + 2CH_3COONa \rightarrow$$
$$\rightarrow H_2C = CHOCOCH_3 + 2NaCl + Pd^0 + CH_3COOH.$$

Ее механизм, по всей вероятности, состоит в образовании изображенного на схеме $\pi$-комплекса с нуклеофильной атакой в *син*-кон-

фигурации ацетатного лиганда и последующим отщеплением металла, восстановленного из валентного состояния +2 до 0.

$$\longrightarrow H_2C{=}CHOAc + Pd^0 + 2\,Cl^{(-)} + H^{(+)}$$

Позже был разработан жидкофазный вариант каталитического процесса, по которому соли меди окисляют металлический палладий до Pd(II). Хлорная медь при этом восстанавливается в хлористую, которая затем окисляется до Cu(II) атмосферным кислородом. Суммарный процесс описывается схемой:

$$CH_2 = CH_2 + CH_3COOH + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow{\text{катализатор}} CH_2 = CHOCOCH_3 + H_2O$$

Эта экзотермическая реакция (−42 ккал/моль) гладко идет в газовой фазе при 175—200 °С и давлении 5—10 бар (процесс Байера), при участии гетерогенного палладиевого катализатора с добавкой постоянно возобновляемых ацетатов щелочных металлов. В 1978 г. суммарная производительность установок, на которых осуществлялся этот процесс, превышала 1 Мт в год. Ежегодное производство винилацетата в США составляет более миллиона тонн в год (1986), ежегодный прирост за период с 1976 по 1986 г. от 3 до 6,5 %.

Большие перспективы, по-видимому, имеются у процесса прямого получения этиленгликоля из этилена. Речь идет об окислительном присоединении

$$H_2C = CH_2 + H_2O + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow HOCH_2CH_2OH$$

с использованием катализаторов состава $TiO_2/HCl$ (тейджин), $CuBr_2 + CuBr + HBr$ (тейджин), $I_2Cu$ (халкон), $Pd(NO_3)_2$ (курарэй).

Этиленгликоль занимал 28 место среди химической продукции США в 1986 г. (14 место среди продуктов органического синтеза). Его используют главным образом для получения полиэфиров, а также антифризов. Относительное значение различных применений этиленгликоля в США за 1982 г. отражено в следующей таблице:

| Применение | % |
|---|---|
| Полиэфирные волокна | 43 |
| Полиэфирные пленки и смолы | 7 |
| Антифризы | 44 |
| Прочие применения | 6 |

Производство этиленгликоля в США составляло 4,76 Мт в 1986 г. с приростом в 13,9% по сравнению с предыдущим годом (однако в 1985 г. отмечено снижение производства на 13,4%). Средний прирост за последние 10—20 лет составил около 3%.

Литература. *Weissermel K., Arpe H. J.* Chimie organique industrielle, Masson, Paris, 1981.

## 3. Рынок пластмасс

Производство **полиэтилена низкой плотности** (менее 0,94 г/мл) в США в 1987 г. составляло 4,3 Мт, причем половина этого количества шла на получение пленки. В свою очередь 50% производимой пленки расходовалось на производство упаковки, в том числе около половины — на изготовление упаковки для промышленной продукции и торговли, упаковки для пищевых продуктов, а половина шла на упаковку мусора.

В 1987 г. в США было произведено 3,4 Мт **полиэтилена высокой плотности** (выше 0,94 г/мл). В основном из этого материала изготавливали бутылки для молочных и фруктовых соков, негазированных напитков, антифризов, моторных масел и т. п.

**Полипропилен** (суммарное производство в США 2,7 Мт в 1987 г.) расходовался в основном на упаковочные нужды, изготовление пробок, капсул и т. п., а также на получение волокон и волокнистых материалов для производства тканей и ковров.

**Полихлорвинил** (суммарное производство в США в 1987 г. 3,4 Мт) служит преимущественно конструкционным материалом для изготовления шлангов и многих других изделий — от долгоиграющих пластинок до детских игрушек.

**Полистирол** (производство в США в 1987 г. 2,3 Мт) используется для тех же целей, что и полиэтилен, в частности, из него изготовляют упаковку, конструкционные материалы и мебель.

Рынок пластмасс в США (в процентах) по данным, опубликованным в журнале Chem. and Engin. New, 24 августа 1987, pp. 27—65

| Назначение | 1970 | 1985 | 2000 (прогноз) |
|---|---|---|---|
| Упаковка | 24 | 28 | 30 |
| Конструкционные материалы | 21 | 22 | 20 |
| Потребительские товары | 11 | 8 | 7 |
| Электротехника, электроника | 10 | 6 | 7 |
| Клеи, чернила, пропитки | 8 | 5 | 5 |
| Мебель, украшения | 7 | 5 | 5 |
| Автомобили | 5 | 5 | 6 |
| Промышленное оборудование | 1 | 1 | 1 |
| Прочие применения | 7 | 12 | 12 |
| Суммарное производство, Мт | 8,7 | 21,7 | 34,3 |

## 4. Старение вин

Аромат вина определяется сочетанием вкусовых компонентов (нелетучие составляющие: комбинация сладкого, горького, соленого и кислого) и запахов (летучие составляющие). Последние содержатся в значительно меньших количествах ($10^{-4}$—$10^{-12}$ г/л) вследствие чрезвычайно высокой чувствительности обонятельных рецепторов. Таким образом, за качество вина ответственны сотни различных молекул. Некоторые из этих веществ содержались уже в винограде (например, альдегиды), другие образовывались в ходе **брожения (*н*-пропанол, *н*-бутанол, 2- и 3-метилбутанолы-1, фенилэтанол, этилацетат, этиллактат).**

Некоторые монотерпеновые спирты, содержащиеся в винограде, определяют характерный аромат ряда мускатных вин и рислингов; к ним относятся цитронеллол (A), гераниол (B), нерол (C), линалоол (D) и некоторые другие.

В процессе старения рислинга концентрация этих четырех молекул A — D снижается, зато повышается содержание их кислородсодержащих гомологов A′ — D′, образующихся путем присоединения молекулы воды по двойной связи с терминальной *гем*-диметильной группой, — гидроксипроизводных цитронеллола, гераниола, нерола и линалоола.

OH OH OH OH

A B C D

OH OH OH OH OH OH OH

A′ B′ C′ D′

Легко понять, что взаимопревращение молекул A — D, осуществляемое через образование в качестве промежуточной частицы карбокатионов, катализируется протонными кислотами.

C $\xrightarrow{H^+}$ $\overset{(+)}{O}H_2$ ⟶ (+) $\xrightarrow{H_2O}$ OH D

⇅

(+) $\xrightarrow{H_2O}$ OH B

A $\xrightarrow{H^+}$ $\overset{(+)}{O}H_2$ (+) $\xrightarrow{H_2O}$ OH OH A′

Точно так же присоединение молекулы воды по правилу Марковникова, катализируемое кислотами, объясняет медленное превращение набора A — D в ансамбль A′ — D′.

Литература. *Rapp A., Mandery H.* Experientia, 1986, v. 42, pp. 873—884.

## 5. Запах роз

Существует историческое свидетельство об открытии розового масла, которое часто приписывают индийской императрице монгольского происхождения Нур Джихан. Вот что пишет в своих мемуарах ее муж император Джихангир (их свадьба состоялась в 1611 г.):

«Этот йитр был открыт в мое царствование матерью бегума (наследника) Нур Джихан. Когда она готовила себе розовую воду, то при розливе горячей воды в сосуды образовывалась пена. Она стала понемногу собирать эту пену, и, получив достаточное ее количество, обнаружила, что собранный ею материал обладает сильным запахом. Стоило втереть каплю этого масла в ладонь, как ощущался такой запах, как будто одновременно зацвело множество красных роз. Нет запаха, который мог бы сравниться с этим. Он укрепляет слабые сердца, возвращает к жизни увядшие души. Чтобы вознаградить ее за это открытие, я подарил изобретательнице бриллиантовое ожерелье. Масло же получило название «йитр-и-джихангир».

Этот розовый экстракт, имеющий очень высокую стоимость, изготовляется и в наши дни. В Болгарии в окрестностях Казанлыка в Долине роз именно с этой целью культивируют розу *R. damascena triginipetala.* Основными производителями розового масла являются также области, прилегающие к Ницце и Грассу во Франции, а также Марокко, Турция, некоторые территории бывшего Советского Союза.

Основной компонент, определяющий запах роз, — это $\beta$-дамасценон, содержащийся также в винограде, яблоках, других фруктах и существенно определяющий их вкус. Наш нос способен обнаруживать чрезвычайно малые количества этого вещества порядка 500 фемтограммов ($5 \cdot 10^{-13}$ г), вкалываемых в газовый хроматограф. Кроме дамасценона розовое масло содержит и другие терпеновые производные, например, оксид нерола (дигидропиранового ряда) и розовый оксид (из ряда производных тетрагидропирана). Эти три вещества в комбинации со многими другими обнаружены также в качестве составляющих аромата винограда и вин.

Розовое масло традиционно применяется в парфюмерии. В этом состояло одно из главных преимуществ парфюмеров Грасса, но они слабо представляли себе, какое влияние могут оказать синтетические соединения на их промышленность и экономику.

Запах роз до сих пор очень высоко ценится. Примером могут служить духи «Обсессион» («Очарование»), в которых сочетаются запахи розы (дамасценон), жасмина (жасмон) и апельсинов (лимонен) (здесь, простоты ради, указаны лишь главные компоненты). Выручка от продажи этих духов в США достигла 30 млн. долл. в первый же год их появления на рынке. Чтобы составить себе представление об общих масштабах этого рынка, отметим, что суммарный объем продаж духов в США составляет порядка $4 \cdot 10^9$ долл. в год. Рост сбыта новых духов в последующие годы может достигнуть 20%. Через 3—5 лет эффект новизны исчезает и духи «умирают» или становятся классическими, как, например, «Шанель» № 5. «Очарование», как и их соперник «Жиоржио», — это сильные и тонкие духи; в данный момент они в моде. Парфюмеры полагают, что «скромность» или, наоборот, «агрессивность» духов находятся в обратной зависимости от того интереса, который испытывают мужчины к своим партнершам!

**Литература.** *Pal B. P.* Interdicipl. Sci. Rev., 1987, v. 12, pp. 77—88.
*Zurer P. S.* Chem. Eng. News, 28 сентября 1987, pp. 21—22.
*Rapp A. J., Mandery H.* Experientia, 1986, v. 42, pp. 873—884.

## 6. Применение в синтезе галогенгидринов

Хитроумный способ присоединения бромноватистой кислоты позволяет добиться стереоселективной циклизации. Если ненасыщенный спирт, как, например, изображенный выше на схеме, являющийся предшественником шестичленного цикла, подвергается действию донора положительно заряженного брома, то электрофил

R1 X+ R2 O H

R NБС или ТБЦД HO R O Br

R NБС или ТБЦД HO Br R O

R=CH2 SiMe3

присоединяется по какой-либо стороне двойной связи C=C. Нуклеофильная спиртовая группа, составляющая часть той же молекулы, из которой получается бромониевый катион, атакует другую сторону двойной связи.

Донором $Br^{(+)}$ могут служить N-бромсукцинимид (NБС) или 2,4,4,6-тетрабромциклогексадиен-2,5-он (ТБЦД), расщепляющийся на положительно заряженный атом брома и ароматический 2,4,6-трибромфеноксид-анион.

**Литература.** *Ting P. C., Bartlett P. A.* J. Am. Chem. Soc., 1984, v. 106, pp. 2668—2671.
ТБЦД$^-$: *Kato T., Ichinose I., Kitahara Y.* Chem. Lett., 1976, p. 1187.

## 7. Одна из стадий синтеза хинина по Вудворду

Хинин — алкалоид, экстрагируемый из коры южно-американского хинного дерева *Cinchona*, является исключительно эффективным антималярийным средством. Описываемая здесь стадия его синтеза состоит в образовании винильной группы, являющейся заместителем в 1-азабицикло[2,2,2]гептановом фрагменте хинина.

Первичный амин обрабатывают метилиодидом в этаноле в присутствии поташа. Осторожное нагревание позволяет получить четвертичную аммониевую соль, которую затем подвергают реакции отщепления по Гофману.

Обычная методика отщепления, требующая нагревания с оксидом серебра (*а*), не приводит к успеху. Она дает цвиттер-ион, поскольку аммониевая соль стабилизируется за счет образования солевого мостика с карбоксильной группой. Приходится применять более жесткие условия (*б*): нагревание при 140 °С и концентрированный 60%-ный раствор поташа, чтобы получить желаемые продукты отщепления. В соответствии с правилом Гофмана, образуется наименее замещенный олефин.

**Литература.** *Woodward R. B., Doering W. E.* J. Am. Chem. Soc., 1945, v. 67, p. 860.

## 8. Стиль Р. Б. Вудворда (1917—1979)

Его лекции запоминались. Он не стеснялся говорить часами перед увлеченной аудиторией. Его выступления всегда были тщательно подготовлены. Он был чрезвычайно аккуратен в написании хи-

мических формул. При этом он вынимал из прекрасного кожаного футляра свои собственные хорошо подобранные мелки — белые и цветные — и писал на доске медленно, с большим тщанием.

Он заботился об эффектности изложения, в его устах повествование о синтезе превращалось в ряд драматических эпизодов. Каждая неудача после подробного рассмотрения превращалась в урок на будущее, который он подавал с блестящим методическим мастерством. Подобно факиру, он извлекал из своей шляпы новый маневр, позволявший обойти затруднение как раз в нужный момент.

Спустя полтора—два часа Вудворд несколько выдыхался, тогда он прикладывался к бутылке сухого мартини, к которому был привержен, или к виски. Это был впечатляющий спектакль, который мне лично всегда казался несколько грустным.

**По характеру Вудворд был типичным янки: не слишком многословный, внимательный к собеседнику, с глазами, излучающими лукавство за стеклами очков. Очень сдержанный, даже застенчивый, он, по-видимому, скрывая свою застенчивость, вел себя на публике таким образом, что казался надменным и не вполне естественным. Это была ярко выраженная «сова»: его семинары в Гарварде начинались вечером и редко кончались раньше часа или двух ночи.**

Роберт Бернс Вудворд родился в Бостоне 10 апреля 1917 г. С юных лет он увлекался химией и впоследствии занялся синтезами природных соединений. По его словам, он задумал синтез хинина в возрасте 12 лет! К моменту окончания средней школы он уже владел химией на вполне профессиональном уровне.

Когда Вудворд поступил в Массачусетсский технологический институт, то с этим необычным студентом возникли осложнения. У администрации, однако, хватило сообразительности предоставить ему свободный учебный план, так что к двадцати годам он одновременно получил звания бакалавра и доктора философии. Он быстро сделал университетскую карьеру: ассистент в Иллинойском университете (1937), затем в Гарварде (1941), доцент (1944), профессор (1946) и полный профессор (1950).

Р. Б. Вудворду мы обязаны классическими большими полными синтезами множества природных соединений: хинина (1944), патулина (1950), холестерина (1951), кортизона (1951), ланостерина (1954), стрихнина (1954), резерпина (1956), хлорофилла (1960), колхицина (1963), цефалоспорина С (1965), витамина $B_{12}$ совместно с Альбертом Эшенмозером (1972), простагландина $F_{20}$ (1973). К моменту смерти от сердечной недостаточности 8 июля 1979 г. он уже

в течение некоторого времени жил в одиночестве и плохо себя чувствовал; в это время он работал над синтезом антибиотика эритромицина.

Интеллектуальная мощь Вудворда была сродни гениальности. У него была «слоновья» память, сочетавшаяся со строгой логикой и большим уважением к физико-химическим методам. Еще в 40-е гг. он ввел в обиход спектральные методы определения структуры. Тогда, еще до наступления эпохи ядерно-магнитного резонанса и масс-спектрометрии, в распоряжении исследователей были только УФ-спектроскопия и спектроскопия в видимой области. В годы второй мировой войны им установлена правильная структура пенициллина с $\beta$-лактамным циклом. Благодаря глубокому пониманию взаимосвязи между структурой и реакционноспособностью он смог сформулировать совместно с Р. Хофманом правила орбитальной симметрии применительно к согласованным реакциям, сделав тем самым фундаментальный вклад в химию.

Наконец, Вудворд, хотя и не питал пристрастия к преподаванию в обычном смысле этого слова, был, тем не менее, выдающимся педагогом. Его американские и иностранные ученики возглавили кафедры органической химии во многих университетах, и, таким образом, он стал научным отцом многих известных химиков.

**Литература.** *Barton D., Wasserman H. H.* Tetrahedron, 1981, v. 37.

### 9. Галогенирование с последующим дегидрогалогенированием

Целью синтеза является получение 1,6-оксидоциклодекапентаена, содержащего ароматическую систему с 10 $\pi$-электронами. Сам циклодекапентаен неизвестен, поскольку такая структура была бы сильно дестабилизирована стерическим отталкиванием двух атомов водорода внутри цикла в положениях 1 и 6. Кислородный мостик устраняет это стерическое затруднение при образовании плоского большого цикла $C_{10}$.

Синтез начинается с эпоксидирования (при помощи надбензойной кислоты) углеводорода, образующегося при двойном восстановлении нафталина по Бёрчу. Центральная двойная связь более реакционноспособна, поскольку она более богата электронами (тетразамещенная структура). Вторая стадия состоит в присоединении двух молекул брома, причем растворителем, как и на первой стадии, служит хлороформ при $-75$ °С. Получается смесь стереоизо-

Br Br Br Br O

меров, которую, не разделяя, обрабатывают *трет*-бутилатом калия в эфире при −10 °C. Дегидробромирование (−4HBr) дает желаемое соединение в виде ароматического таутомера. Такая последовательность — присоединение галогена, дегалогенирование — является классической.

**Литература.** *Vogel E., Biskup M., Pretzer W., Böll W. A.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1964, v. 3, p. 642.

## 10. Дегидрогалогенирование, позволяющее избежать эпимеризации

Образование двойной этиленовой связи путем отщепления молекулы галогеноводородной кислоты обычно требует присутствия сильного основания типа алкоголята, в частности, *трет*-бутилата калия.

В некоторых случаях применение такого реагента запрещено, поскольку оно могло бы привести к енолизации и, следовательно, к эпимеризации асимметрического центра. Тогда используют слабое основание, как правило, LiCl или сочетание LiBr — $Li_2CO_3$ в

диметилформамиде. Этот апротонный полярный растворитель слабо сольватирует анионы $X^{(-)}$, тем самым стимулируя их осно́вные свойства.

Таким образом, можно считать, что указанная реакция облегчается путем отщепления протона от углерода, соседнего с атомом, связанным с бромом. Образующийся карбанион разряжается по механизму типа E1cB (cB — сопряженное основание) с высвобождением $Br^{(-)}$ в качестве уходящей группы.

Легко видеть, что реакция типа E1, инициируемая высвобождением брома, была бы крайне затруднительна вследствие электростатического отталкивания положительных зарядов на двух соседних атомах углерода. При проведении этой реакции обратите также внимание на стереохимическую ситуацию в $\alpha$-положении к карбонильной группе.

**Литература.** *Corey E. J., Hortmann A. G.* J. Am. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 5736.
*Физер Л., Физер М.* Реагенты для органического синтеза. В 5 т.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1970—1971.

## 11. Селективность при гидроборировании

Эта реакция идет очень мягко; в случае присоединения борана $BH_3$ к этилену в газовой фазе энтальпия активации составляет 2 ± 3 ккал/моль. Переходное состояние, образующееся в процессе превращения $\pi$-комплекса боран—этилен в органоборан $H_2B—C_2H_5$, содержит слабо деформированную молекулу этилена.

Воспользуемся грубым приближением теории возмущения для рассмотрения проблемы региоселективности при гидроборировании различным образом замещенных по атомам 1 и 2 этиленов. Региоселективность — это отношение выходов продуктов, содержащих связанный бор при C(1) или при C(2). Если грубо оценить энергию взаимодействия между бораном $BH_3$ (за счет его нижней вакантной молекулярной орбитали) и производным этилена (по верхней занятой молекулярной орбитали), то эта энергия будет пропорциональна примерно квадрату отношения коэффициентов $C_1^2/C_2^2$ для атомов C(1) и C(2) на верхней занятой орбитали олефина. Ниже в таблице представлены рассчитанные таким путем значения и полученные экспериментально данные, между которыми имеется достаточно хорошее соответствие, что подтверждает и орбитальный контроль данной реакции.

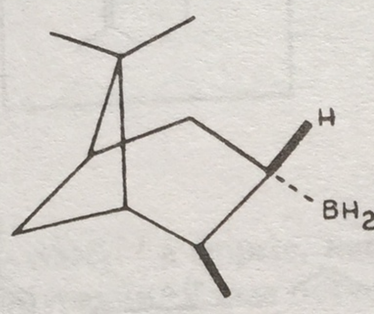
| $(C_1/C_2)^2$ | Расчетные данные | Экспериментальные данные |
|---|---|---|
| 0,44/0,41 | 88 : 12 | 98 : 2 |
| 0,41/0,45 | 1 : 99 | 1 : 99 |
| 0,46/0,42 | 96 : 4 | 99 : 1 |
| 0,37/0,38 | 1 : 99 | 1 : 99 |
| 0,47/0,45 | 93 : 7 | 94 : 6 |
| 0,41/0,42 | 34 : 66 | 2 : 98 |

«Мы все кое-что знаем о результате и о том, что приводит к этому результату. У нас есть некоторое представление о результате. Мы любим констатировать результаты. Однако у нас нет истинного представления о том, каким путем мы мысленно приходим к тому или иному заключению».

*Г. Башляр*

[*Bachelard G.* aux Rencontres internationales de Genéve, 1952]

Представляет интерес и стереоселективность гидроборирования, особенно в тех случаях, когда используют хиральные терпеновые производные боранов типа изображенного ниже изопинокамфенилборана.



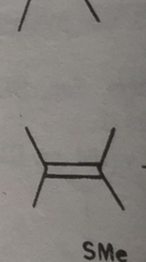

Его применение позволило получить с хорошей энантиоселективностью следующие продукты: исходя из бутена-2 E-конфигурации S/R-отношение в случае бутанола-2 оказалось равным 87 : 13, а исходя из бутена-2 Z-конфигурации то же отношение составляло 1:99. Эти экспериментальные результаты удовлетворительно согласуются с расчетами энергии переходных состояний в соответствующих реакциях, проведенными методом молекулярных орбиталей.

Литература. (Эксперимент) *Masamune S.*, *Moon B.*, *Petersen K. J. S.*, *Imai T.* J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 4549.
(Теория) *Egger M.*, *Keese R.* Helv. Chim. Acta, 1987, v. 70, pp. 1843—1854.

## 12. Начало синтеза эльвирола

Эльвирол представляет собой $C_{15}$-сесквитерпен, интересный в связи с тем, что в нем нарушено правило присоединения «голова к хвосту» изопреновых звеньев. Синтез Больмана начинается с термической сигматропной [3,3]-перегруппировки Кляйзена с последующей защитой образующегося при этом фенольного производного дигидропирана (ДГП).

Далее осуществляют гидроборирование, которое приводит к образованию первичной спиртовой группы на конце цепи. Существенными дополнительными стадиями являются две последовательные реакции Виттига, позволяющие удлинить цепь и ввести терминальный олефиновый фрагмент.



Литература. *Bohlmann F., Körnig D.* Chem. Ber., 1974, Bd. 107, S. 1777.

## 13. Новые электрофильные реагенты

### Присоединение серо- и азотсодержащих групп

Применение соли Меервейна $Me_3O^{(+)}BF_4^{(-)}$ активирует реагент MeS—$NMe_2$, по-видимому, путем метилирования азота и образования четвертичной соли аммония, причем образующийся таким образом электрофил может инициировать $Ad_E$-реакцию присоединения. По завершении реакции (образование продукта с обычной *анти*-перипланарной стереохимией) важно избавиться от аммониевой группы, чтобы избежать обратной реакции элиминирования по Гофману. Эта цель достигается путем взаимодействия с триметиламином, что позволяет удалить активирующую метильную группу, присутствие которой далее нежелательно.

Присоединение $MeS—SMe_2^{(+)}$ в форме, например, тетрафторобората, идет в *анти*-конфигурации. Далее остается лишь удалить нейтральную молекулу диметилсульфида ($—SMe_2^{(+)}$ — прекрасная уходящая группа). Это можно сделать или внутримолекулярно с образованием трехзвенного эписульфоний-катиона, или в присутствии нуклеофила Nu:

Полученный таким путем эписульфоний-ион реагирует с триметиламином с образованием изображенного ниже продукта. Эписульфоний-ион можно раскрыть также с помощью диметилсульфида, что приводит в присутствии триметиламина к такому же результату.

Приведем пример использования этого общего подхода. Присоединение $MeS—SMe_2^{(+)}$ к циклогексену дает промежуточный эписульфоний-ион, который не выделяют. Он сразу же реагирует с диметилсульфоксидом, являющимся одновременно и растворителем, и нуклеофилом. Обработка этого аддукта сильным и объемистым основанием (что равнозначно слабому нуклеофилу) позволяет получить циклогексанон, в молекуле которого по соседству с карбонильной имеется группа $SCH_3$. Эта интересная реакция двойной функционализации проводится указанным способом без затруднений.

Литература. *Trost B. M., Shibata T., Martin S. J.* J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, pp. 3228—3230.
*Caserio M. C., Kim J. K.* J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, pp. 3231—3233.

### Присоединение тетрахлорида теллура

Взаимодействие одного эквивалента $TeCl_4$ с олефином приводит к образованию продукта присоединения по правилу Марковникова со стереохимической *син*-конфигурацией. Реакция идет в присутствии ингибиторов свободных радикалов.

Когда при двойной этиленовой связи в аллильном положении имеется сложноэфирная группа, присоединение $TeCl_4$ осуществляется с миграцией этой группы или по согласованному механизму (верхняя реакция на схеме), или по ионному механизму в две стадии (нижняя реакция).

Из образовавшихся продуктов после удаления теллура с помощью никеля Ренея можно получить эпоксид по $S_N2$-реакции (реакция Дарзана). Ниже на схеме представлен короткий и эффективный способ синтеза 2S,3S-*транс*-2,3-эпоксибутана с хорошей энантиомерной селективностью.

**Литература.** *Bäckvall J. E. et al.* J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 3918.
*Engman L.* J. Am. Chem. Soc., 1984, v. 106, pp. 3977—3984.

## Глава 12

# ПЕРЕГРУППИРОВКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП. ПРЕВРАЩЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОЛЕФИНЫ ПО РЕАКЦИИ ВИТТИГА

## 1. Контроль стереохимии продукта

Рассмотрим один из механизмов, предложенный Бестманом (университет Эрлангена). Помимо того что этот механизм правдоподобен, у него есть еще и то преимущество, что он позволяет понять факторы, определяющие селективное образование *цис*-(Z)- или *транс*-(E)-изомера олефина.

Оба партнера реакции — карбонильная группа и реагент Виттига — представлены в виде гибридов двух форм: формы с двойной связью и без разделения зарядов и дипольной формы. В начальном состоянии предпочтительна конфигурация «валетом» за счет электростатического притяжения между отрицательным полюсом карбонильной группы $O^{(-)}$ и положительным полюсом реагента Виттига $P^{(+)}$ и, наоборот, между положительным полюсом карбонильной группы (C) и отрицательным — реагента Виттига (C).

$$R_3P{=}C(R^1)H \longleftrightarrow R_3P^{(+)}{-}C^{(-)}(R^1)H$$

$$+$$

$$O{=}C(R^2)H \longleftrightarrow {}^{(-)}O{-}C^{(+)}(R^2)H$$

$$\uparrow\downarrow$$

$$\left[\; R_3P^{(+)} \cdots C(R^1)(H) \;\cdots\; {}^{(-)}O{-}C(R^2)(H),\ 107^\circ \;\right]^{\ddagger} \rightleftarrows$$

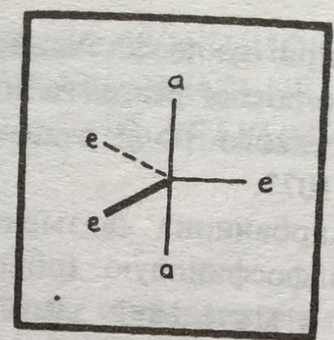
Реакция запускается при нуклеофильной атаке по карбонильной группе карбанионным полюсом реагента Виттига, причем в соответствии с правилами такого рода взаимодействий (:Nu, C=O) угол атаки составляет 107°.

Углеродный атом карбаниона связывает три группы: триалкильную, или трифенилфосфиновую (объемистая группа), менее громоздкую группу $R^1$ и маленький заместитель H. Поскольку в переходном состоянии новая связь C—C уже частично образована, система принимает скошенную конформацию, в которой громоздкий заместитель $R_3P$ карбаниона помещается под углом 180° (*анти*-перипланарно) к объемистому заместителю $R^2$ карбонильной группы.

Промежуточное соединение с положительным зарядом на фосфоре и отрицательным на кислороде (бетаин) не удалось выделить даже при −78 °C. Оно тут же циклизуется: электростатическое взаимодействие между $P^{(+)}$ и $O^{(-)}$ индуцирует образование высокоэнергетической фосфор-кислородной связи, что способствует стабилизации системы. Образовавшийся таким путем четырехчленный цикл (оксафосфетан) содержит группы $R^1$ и $R^2$ в том же полупространстве, т. е. имеет *цис*-конфигурацию. Это имеет ключевое значение для дальнейшего развития событий.

Далее действие развертывается на фосфоре. Известно, что для пентакоординационных соединений характерна структура тригональной бипирамиды (например, пентакоординационный углерод в переходном состоянии $S_N2$-реакций или при вальденовском обращении конфигурации). Для тригональной бипирамиды меньшей энергией обладает конформация, в которой акцепторные группы находятся в ее вершинах (а). Связи, направленные от центра к вершинам бипирамиды, самые длинные, причем в центре помещается фосфор.

С другой стороны, поскольку апикальные связи имеют наибольшую длину, именно они легче всего образуются и разрываются. Со стороны одной из вершин имеет место подход нуклеофила и удаление нуклеофуга, что, естественно, снова напоминает $S_N2$-реакцию.




Ниже показана тригонально-бипирамидальная структура переходного состояния в $S_N2$-реакции между $HO^{(-)}$ и $CH_3Cl$.

$$\left[ \begin{array}{c} \delta^- \\ OH \\ H \cdots C(H)(H) \\ \delta^- \\ Cl \end{array} \right]^{\ddagger}$$

Итак, возвращаясь к нашим баранам, отметим, что оксафосфетановый цикл может раскрыться с последующим отщеплением олефина только в том случае, когда тригональная бипирамида предварительно претерпела псевдовращение ψ, при котором связанный с $R^1$ углерод переместился к вершине. В ходе такого псевдовращения (или перестановочной изомерии), при котором две апикальные (вершинные) группы А обмениваются на две из трех экваториальных групп (Е), третья экваториальная, или опорная, группа остается на своем месте. Угол между двумя другими экваториальными группами меняется со 120 на 180°, тогда как угол между двумя вершинными группами меняется в обратном направлении со 180 на 120°.

После раскрытия оксафосфетана, дестабилизированного псевдовращением, вновь образовавшийся бетаин содержит заместители $R^1$ и $R^2$ все в том же *цис*-положении. Далее путем отщепления чрезвычайно устойчивой нейтральной молекулы триалкил- или триарилфосфиноксида образуется олефин, а два несвязывающих электрона карбаниона смещаются с образованием $\pi$-связи олефина. Таким образом селективно получается *цис*-олефин по крайней мере в тех случаях, когда процесс осуществляется в условиях кинетического контроля (быстрая реакция при низких температурах).

В общем случае *транс*-олефин устойчивее, следовательно, в условиях термодинамического контроля, т. е. при длительном протекании реакции при повышенных температурах, предпочтительнее образование *транс*-изомера.

В общем случае все факторы, способствующие увеличению времени жизни (стабилизации) *цис*-бетаина, дают ему возможность прийти к равновесию с *транс*-бетаином.

К таким факторам относятся

1) протонные растворители, стабилизирующие карбанион за счет образования водородных связей;
2) наличие акцепторного заместителя $R^1$, стабилизирующего карбанион ($R^1$ = CN, COOR, арил, винил);
3) неполярные растворители с низкой диэлектрической проницаемостью, в которых бетаин может стабилизироваться за счет электростатических взаимодействий;
4) добавки солей, повышающие ионную силу, например $Li^{(+)}BPh_4^{(-)}$;
5) донорные заместители, стабилизирующие положительный заряд на фосфоре, например $PR_3^{(+)}$ (где R — алкил), $PO(OR)_2$;
6) избыток основания Бренстеда, необходимый для образования реагента Виттига.

И наоборот, любые факторы, уменьшающие время жизни (стабильность) *цис*-бетаина, способствуют селективному образованию *цис*-олефина, а именно:

7) апротонный растворитель;
8) донорные заместители $R^1$ (алкильные и алкоксильные);
9) апротонные полярные растворители с большими диэлектрическими проницаемостями, способствующими ослаблению внутримолекулярной электростатической стабилизации бетаина;
10) растворители в отсутствие добавок солей;
11) электрофильные атомы фосфора: $P(n\text{-}C_6H_4Cl)_3^{(+)}$, $PPh_3^{(+)}$;
12) растворы, содержащие основания Льюиса ($I^{(-)}$, амины), мягко взаимодействующие с фосфониевым катионом.

Литература. *Bestmann H. J.* Pure Appl. Chem., 1979, v. 51, p. 515.

## 2. Вариант реакции Виттига в отсутствие енолизации

Альдегиды являются прекрасными субстратами для проведения реакции Виттига, поскольку они быстро реагируют даже при −78 °C (при температуре охлаждающей смеси ацетона с сухим льдом). Кетоны реагируют медленнее, в результате чего могут затрагиваться соседние с карбонильной группой енолизуемые центры; углеродная часть реагента Виттига представляет собой основание, которое может индуцировать обращение конфигурации (эпимеризацию) одного из этих α-атомов углерода. Возможность эпимеризации составляет одно из ограничений при проведении реакции Виттига.

Для решения проблемы метиленирования карбонильных производных было предложено использовать реактив, содержащий

$Zn - CH_2Br_2 - TiCl_4$. Приведенный ниже пример превращения (+)-изоментона в соответствующий углеводород с сохранением конфигурации изопропильной цепи при C(2) осуществляется при комнатной температуре с выходом 89%.

$$\xrightarrow[\text{ТГФ} - CH_2Cl_2]{Zn - CH_2Br_2 - TiCl_4}$$

Литература. *Sowerby R. L., Coates R. M.* J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 4758. *Lombardo L.* Tetrahedron Lett., 1982, v. 23, p. 4293; Org. Synth., 1987, v. 65, pp. 81—87.

### 3. Промышленные применения реакции Виттига

В фармацевтической промышленности реакцию Виттига используют для получения каротиноидов, которые находят применение, в частности, в профилактике и лечении рака эпителиальных тканей, например, рака мочевого пузыря.

Схема процесса, используемого фирмой «Хофман—Ля Рош», включает взаимодействие двух молекул ретиналя, одна из которых берется в форме альдегида, а другую предварительно переводят в илид фосфора. Реакция Виттига между ретиналем и ретинилидентрифенилфосфораном дает β-каротин и трифенилфосфиноксид с выходом более 80%.

$$Ph_3P^{(+)}-HC^{(-)}$$

$$+ Ph_3P^{(+)} — O^{(-)}$$

Этот промышленный способ получения $\beta$-каротина в действительности основан на использовании двух молекул ретинилидентрифенилфосфорана. Дополнительная стадия состоит в превращении одной из них в ретиналь путем окислительного расщепления фосфорана водой, насыщенной кислородом. Образовавшийся таким путем ретиналь присоединяется *in situ* к фосфорану по реакции Виттига.

Аналогичная реакция позволяет получить ацетат витамина А путем взаимодействия между фосфораном при $C_{15}$ и $\alpha,\beta$-ненасыщенным альдегидом при $C_5$ (компания BASF; 600 т витамина А в год!)

**Литература.** *Pommer H., Thieme P. C.* Topics in Current Chem., 1983, v. 109, pp. 165—188.

### 4. Еще одно промышленное применение реакции Виттига

Конденсация диальдегида с двумя молекулами фосфоната $Ar-CH_2-P(OCH_3)_2$ в основной среде с образованием илидов фосфора дает изображенный ниже трициклический динитрил. Этот *транс*-стильбен, известный под коммерческим названием «палланил бриллиантовый Вайс RS» является флуоресцентным красителем, который служит в качестве отбеливателя при стирке. Компания BASF производит его в количестве около 50 кт в год.

### 5. Синтез феромонов

Реакцию Виттига в последнее время часто использовали для получения феромонов. Ниже представлен синтез мультифидена. Этот триен является половым аттрактантом у многих видов водорослей. Мужские гаметы *Cutleria multifida* могут плыть до 20 ч, чтобы

встретить женскую гамету, испускающую среди прочих веществ мультифидин.

Синтез начинают исходя из дициклопентадиена, к которому присоединяют эквивалент дихлоркетена. Четырехчленный цикл раскрывается под действием основания. Далее в несколько стадий получают лактон (внутренний сложный эфир). Восстановление карбонильной группы диизобутилалюминием (ДБА) дает трициклический альдегид.

Трициклический альдегид далее вступает в реакцию Виттига (*а*), что позволяет ввести в положение $C_4$ ненасыщенную боковую цепь, затем спирт расщепляют таким образом, чтобы получить нужный энантиомер. Последний подвергают пиролизу (ретрореакция Дильса—Альдера), что дает первичный диеновый спирт, окисление ко-

торого дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) приводит к альдегиду, и, наконец, еще одна реакция Виттига (*б*) дает мультифиден.

Такая последовательность реакций является примером стереохимического контроля, так как *цис*-расположение боковых цепей в мультифидене осуществляется за счет $[2\pi + 2\pi]$циклоприсоединения дихлоркетена по одной из двойных этиленовых связей дициклопентадиена, являющегося диеном Дильса—Альдера.

Поразительна биологическая активность мультифидена, в концентрации $6{,}5 \cdot 10^{-12}$ М индуцирующего движение мужских гамет *Cutleria*, т. е. для стимуляции гаметы достаточно от одной до десяти молекул мультифидена!

**Литература.** *Boland W., Jaenicke L.* J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 4819.
*Boland W., Jakoby K., Jaenicke L., Müller D. G.* Z. Naturforsch., 1981, Bd. C36, S. 262.
*Jaenicke L., Boland W.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982, v. 21, pp. 643—710.

## 6. Другой синтез феромона по реакции Виттига

Ниже в рамке показана структура феромона *Lymantria dispar*. Это насекомое опустошает леса и фруктовые сады, поскольку личинки питаются листьями деревьев. Самцы обнаруживают феромон, испускаемый женскими особями, в концентрации $10^{-10}$ г/мл — речь идет о (7R,8S)-(+)-7,8-эпокси-2-метилоктадекане. Другой энантиомер не обладает биологической активностью даже в концентрации на шесть порядков более высокой.

$(CH_3)_2CH-(CH_2)_4$—[эпоксид, H, H]—$(CH_2)_9CH_3$

↑

$(CH_3)_2CH-(CH_2)_4-CH_2-\overset{(+)}{P}Ph_3$ + $H-C(=O)-(CH_2)_9-CH_3$

↑ (слева) $(CH_3)_2CH-(CH_2)_4-CH_2Br$

↑ (справа) $H-C(=O)-OEt + Li^{(+)(-)}CH_2-(CH_2)_8-CH_3$

↑ $BrCH_2-(CH_2)_8-CH_3$

Простой синтез рацемической смеси осуществляют исходя из предшественников, содержащих не более 10 атомов углерода и являющихся коммерчески доступными продуктами. Ключевой стадией является реакция Виттига с образованием *цис*-этиленовой связи, которую далее остается эпоксидировать (действием *м*-хлорнадбензойной кислоты) и получить смесь энантиомеров.

Трифенилфосфин получают исходя из соответствующего бромида. Что касается альдегидной группы в положении $C_{11}$, ее можно получить путем литиевой конденсации по $C_{10}$ с этилформиатом, причем литиирующий реагент получают путем металлирования *н*-децилбромида.

11 Зак. 177

# Глава 13

# ПЕРЕГРУППИРОВКИ

## 1. Образование циклобутена

Исходным веществом для получения циклобутена служит коммерчески доступный и недорогой циклопропилкарбинол. На первой стадии этого несложного синтеза его превращают в циклобутанол (разбавленная соляная кислота при 100 °C).

Превращение инициируется протонированием спиртовой группы. Образовавшееся таким путем основание, сопряженное с циклобутилкарбинолом, отщепляет молекулу воды. В результате миграции связи С—С в цикле, антипараллельной разорванной связи С—О, цикл увеличивается и образуется вторичный циклобутильный карбокатион, который захватывается молекулой воды и дает после депротонирования циклобутанол.

Вторая реакция представляет собой этерификацию циклобутанола (тозилхлоридом в пиридиновом растворе), позволяющая ввести в молекулу хорошую уходящую группу. Образовавшийся при этом тозилат под действием основания (*трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде при 70 °С) вступает в третью реакцию, которая приводит к отщеплению TsOH и образованию циклобутена с суммарным выходом около 45%.

**Литература.** *Salaün J., Fadel A.* Org. Synth., 1985, v. 64, pp. 50—55.

## 2. 1,2-Миграция

Среди продуктов одной и той же реакции можно встретить и ожидаемые соединения, и продукты их перегруппировки. Два русских химика, обрабатывая в 1903 г. циклобутилкарбиниламин азотистой кислотой $HNO_2$ в водном растворе, собрали четыре указанных ниже продукта. Отметим, что такое же соотношение продуктов получается и исходя из циклопентиламина, откуда следует, что в этом случае образуются аналогичные промежуточные соединения карбокатионного характера. Эта реакция известна как перегруппировка Демьянова. Первая ее стадия — диазотирование амина $RNH_2 \rightarrow RN_2^{(+)}$.

**Литература.** *Демьянов Р., Лучников М.* Журнал русского физико-химического общества, 1903, т. 35, с. 26.

Обработка изображенного ниже циклогексадиенона 50%-ной серной кислотой дает трехзамещенный фенол. Механизм этой реакции, по-видимому, включает протонирование кислорода карбониль-

ной группы. На атомах углерода в третьем и шестом положении возникает дефицит электронов. В результате миграции сложноэфирной группы возникает третичный дважды аллильный карбокатион. Миграция осуществляется региоселективно к углероду в положении 5, стерически более доступному, чем углерод в положении 3. Остается только снять заряд с возникающего при миграции карбокатиона путем удаления протона.

**Литература.** *Plieninger H., Arnold L., Hoffmann W.* Chem. Ber. 1968, Bd. 101, S. 981.

## 3. Сокращение цикла путем обработки олефинов тринитратом таллия

Реакция осуществляется в очень мягких условиях с поразительной легкостью; так, например, если обработать циклогексен тринитратом таллия в метаноле при комнатной температуре (в течение всего одной минуты!) и затем прогидролизовать продукт 1 М серной кислотой (пять минут!), то получается циклопентанкарбоксальдегид с прекрасным выходом (85%). Вероятный механизм состоит в том, что за присоединение электрофила $Tl^{3+}$ по двойной этиленовой связи следует атака растворителем (в *анти*-конфигурации) по этому ониевому иону. После удаления металла образуется вторичный катион, который стабилизируется путем 1,2-миграции связи С—С по Вагнеру—Меервейну. При этом образуется новый вторичный карбокатион, еще более стабилизированный за счет делокализации несвязывающих электронных пар на гетероатоме. В этом и заключается движущая сила такого сокращения цикла. Новый катионный промежуточный продукт после нуклеофильного

присоединения второй молекулы растворителя и депротонирования дает ацеталь, кислотный гидролиз которого превращает его в альдегид.

Точно так же получают метилциклопропилкетон с выходом более 90% исходя из 1-метилбутена.

**Литература.** *Taylor E. C., McKillop A.* Accounts Chem. Res., 1970, v. 3, pp. 238—246.
*Taylor E. C., Robey R. L., Liu K. T., Favre B., Bozino H. T., Conley R. A., Chiang C. S.* J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 3037.
*Ouellete R. J.* Oxidation in Organic Chemistry, Trahanowsky W. S., ed. Academic Press, New York, 1973, Part B, p. 135.

## 4. Аромат виргинского табака

В этом курсе уже фигурировал дамасценон как основной компонент, определяющий запах роз. Дамасценон также принимает определенное участие в создании запаха вин и табака. Кроме того, при перегонке с паром виргинского табака получают два бициклических продукта — бициклодамасценоны А и В.

Эти два соединения можно получить с хорошим выходом путем циклизации дамасценона, катализируемой кислотой. На первой стадии циклизации образуется углерод-углеродная связь между гидроксиаллильным катионом (Е-конфигурации) и циклом. Последний,

очевидно, предварительно претерпевает сигматропный [1,5]-переход водорода с образованием новой связи между атомами C(2) и C(9).

Теперь у нас опять два ненасыщенных шестичленных цикла. Положительный заряд на аллильном катионе притягивает $\pi$-электроны енола, в результате чего может образоваться другая связь между атомами C(5) и C(8). В итоге возникает трициклическая структура с одним четырехчленным циклом и, следовательно, с сильным общим угловым напряжением.

Если путем разрыва связи C(5)—C(8) раскрыть образовавшийся циклобутан, чтобы снять это напряжение, то получается бициклодамасценон А, расщепление же связи C(5)—C(6) приводит к его изомеру — бициклодамасценону В.

**Литература.** *Demole E., Enggist P.* Helv. Chim. Acta, 1976, v. 59, pp. 1938—1943.
*Enzell C.* Pure Appl. Chem., 1985, v. 57, pp. 693—700.

### 5. Маленькие лягушки, которые важнее быка, или для чего служит перегруппировка Бекмана

При наличии в качестве уходящих групп тозилата и мезитилата удобно проводить фрагментацию действием алюминийорганического реагента, в данном случае трипропилалюминия. Этот металлоорганический реагент применяется наряду с другими для введения алкильной группы (в данном случае пропильной) путем нуклеофильной атаки по связи C=N, что позволяет провести превращение «в общей кастрюле» без разделения стадий, как показано ниже. Вторая стадия состоит в восстановлении диизобутилалюминийгидридом, которое приводит к (±)-пумилиотоксину (показан в рамке).

**Литература.** *Hattori K., Matsumura Y., Miyazaki T., Maruoka K., Yamamoto H.* J. Am. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 7368.
*Marvoka K., Miyazaki T., Ando M., Matsumura Y., Sakane S., Hattori K., Yamamoto H.* J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 2831.

Алкалоид пумилиотоксин С, выделяемый кожей маленьких лягушек рода *Dendrobates*, которые живут в Центральной Америке,

гораздо более токсичен, чем кураре. Яда, полученного от одной лягушки, индейцам хватает, чтобы пропитать пятьдесят стрел, обладающих смертельным действием. Известен механизм действия этого токсина, блокирующего прохождение ионов натрия и калия через каналы в мембранах и рецепторы ацетилхолина, в результате чего ацетилхолин не может снимать мышечное сокращение.

**Литература.** *Mayers C. W., Daly J. W.* Sci Amer., 1983, февраль, p. 96.
*Warnick J. E., Jessup P. J., Overman L. E., Eldefrawi M. E., Nimit Y., Daly J. W., Albuquerque E. X.* Mol. Pharm., 1982, v. 22, p. 565.

### 6. Некоторые применения реакции Рамберга—Беклунда

Если обработать трициклический α-хлорсульфон *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране, то с выходом 54% получается показанный ниже на схеме реакции пропеллан.

Cl
$SO_2$

Точно так же бициклический α-хлорсульфон при взаимодействии с водным раствором поташа приводит к $\Delta^{1,5}$-бицикло[3.3.0]октену с выходом 75%.

Cl $SO_2$

Опишем, наконец, общий метод получения 1,3-диенов, используемых, например, в реакциях циклоприсоединения по Дильсу—Альдеру. Исходным соединением для этого синтеза является моноолефин, к которому фотохимическим путем присоединяют бромметансульфонилбромид $BrCH_2SO_2Br$. Образующийся дибромид подвергают действию сильного основания, что приводит к двойному отщеплению, в результате которого получается сопряженный диен.

Вероятный механизм синтеза исходя из дибромида включает элиминирование, в результате которого образуется винилог сульфона Рамберга—Беклунда. Второй эквивалент основания стереоселективно в силу стерических ограничений отрывает один из аллильных протонов, что запускает реакцию Рамберга—Беклунда. Далее

следуют атака карбаниона по атому углерода, связывающему бром, образование эписульфона и окончательное высвобождение $SO_2$.

Этот способ позволяет с хорошими выходами превращать моноолефины в 1,3-диены.

Последний из рассматриваемых здесь примеров — синтез феромона хлопковой совки с выходом 85% и прекрасной стереоселективностью; для образовавшегося диена отношение $Z/E$ составляет 5 : 1. Отметим также региоселективность, наблюдающуюся при образовании этих 1,3-диенов.

**Литература.** *Paquette L. A., Philips J. C.* Tetrahedron Lett., 1967, p. 4645.
*Paquette L. A., Hauser R. A.* J. Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 3870.
*Paquette L. A.* Accounts Chem. Res., 1968, v. 1, p. 209.
*Block E., Aslam M.* J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, pp. 6164—6165; Org. Synth., 1987, v. 65, pp. 90—97.
*Blok E., Aslam M., Eswarakrishnan V., Wall A.* J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, pp. 6165—6166.

## 7. «Гранды» мировой химической индустрии

| Компания | Объем продаж, млрд. долл. | Общая прибыль, млрд. долл. |
|---|---|---|
| Хёхст | 28,4 | 0,82 |
| BASF | 28,1 | 0,625 |
| Байер | 25,5 | 1,12 |
| ICI | 22,1 | 0,96 |
| Дюпон | 15,4 | 1,265 |
| Рон-Пуленк | 14,9 | 1,4 |
| Сиба-Гайги | 14,7 | 0,895 |
| Доу | 13,3 | 0,835 |
| Энихем | 10,8 | нет данных |
| Эксон | 10,7 | 0,49 |
| Акзо | 9,01 | 0,54 |
| Шелл[a] | 8,65 | 0,69 |
| DSM | 5,00 | 0,94 |
| Монсанто | 5,45 | 0,69 |

[a] Данные 1986 г.

## 8. Получение малых циклов путем перегруппировки

При обработке циклогексанона содой в метаноле наблюдается образование двух бициклов. Образование [3,3,1]цикла можно объяснить следующим образом; сначала цикл расширяется за счет отщепления тозилата, что приводит (в основной среде) к возникновению цвиттериона. Между донорным (−) и акцепторным (+) центром этого цикла образуется углерод-углеродная связь, в результате чего возникает циклобутанон.

Образование [3.3.1]структуры объясняется непосредственной атакой енолята без расширения исходного цикла по атому углерода, связывающему уходящую тозилатную группу ($S_N2$-механизм).

**В каждом случае, несмотря на угловое напряжение, образуется циклобутанон, поскольку у системы нет иного внутримолекулярного выбора, чтобы отреагировать на сопряженные с удалением тозилатной группы изменения электронной плотности.**

# Глава 14

# ДОНОРНЫЕ СИНТОНЫ

## 1. Синтез $\alpha$-синенсаля по Бючи

Исходный диеновый спирт переводят в бромид, чтобы оптимизировать свойства удаляемой группы. При конденсации енолята 4-метилпентен-4-она-2 образуется триеновый метилкетон, который вступает в реакцию присоединения с винилмагнийбромидом с образованием третичного спирта. При бромировании последнего двойная винильная связь мигрирует от монозамещенного к тризамещенному углероду.

Второе бромирование используется для кватернизации атома азота цианотриметиламина. Применение сильного основания *трет*-бутилата калия позволяет получить илид аммония путем отрыва одного из протонов метиленовой группы активированной циано-группой и четвертичным аммонием. Этот илид индуцирует сигматропный [2,3]-переход с образованием перегруппировавшегося аминонитрила, гидролиз которого приводит к тетраеновому альдегиду.

При нагревании последнего в ксилоле с обратным холодильником происходит еще одна [3.3]-перегруппировка (по Коупу) с образованием $\alpha$-синенсаля (наряду с его 2Z-диастереоизомером, который при нагревании с поташом изомеризуется, переходя в 2E-конфигурацию). $\alpha$-Синенсаль и его изомер $\beta$-синенсаль являются важными составляющими апельсинового сока.

**Литература.** *Büchi G.*, *Wuest H.* J. Am. Chem. Soc., 1974, v. 96, p. 7573.

## 2. Начало синтеза кофестола по Кори

Кофестол — природное соединение, содержащееся в кофе, обладает противовоспалительным действием. В кофе присутствуют и другие родственные вещества, например 1,2-дегидрокофестол, который называется (как нетрудно догадаться) «кохфеол».

Синтез по Кори начинается с образования фуранового производного бициклического кетона путем присоединения хлорацетальдегида к циклогександиону-1,3 с последующим его метилированием по $\alpha$-карбонильной группе. Енолят-анион реагирует, скорее, по кислородному, чем по углеродному атому, поскольку в этом случае образуется пятичленный цикл, а не гораздо более напряженный трехчленный цикл.

Далее проводят реакцию с литийтриметилсилилацетиленом, а образовавшийся ацетиленовый спирт дегидратируют сульфатом магния и тозилатом пиридиния. Силильный фрагмент отщепляют действием $KF \cdot 2H_2O$, что приводит к получению ацетиленового производного, которое служит исходным соединением для построения цикла B.

Воспользовавшись силилированным ацетилинид-карбанионом, стабилизированным за счет делокализации на атоме кремния (взаимодействие $p_C$—$d_{Si}$), получают более мягкий нуклеофил. Кроме того, при этом упрощаются последующие процедуры очистки, которые теперь можно выполнить методом газовой хроматографии.

Десилилирование осуществляется благодаря термодинамической устойчивости связи кремний-фтор.

Литература. *Corey E. J., Wess G., Xiang Y. B., Singh A. K.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, p. 4717.

### 3. Синтез природного инсектицида

Применение инсектицидов семейства ДДТ вызвало экологическое бедствие в планетарном масштабе. Надо было найти что-то другое. Садовники всегда знали, что тли не нападают на посадки, обработанные смесями, содержащими хризантемовую кислоту.

Представленный здесь синтез этого целевого продукта, основанный на реакции Кори—Чайковского (см. гл. 12) исходя из илида серы, приводит к метиловому эфиру хризантемовой кислоты.

$$Ph_2\overset{(+)}{S}-CHMe_2 \xrightarrow[\text{ДМСО}]{NaH} \left[ Ph_2\overset{(+)}{S}-\overset{(-)}{C}Me_2 \longleftrightarrow Ph_2S{=}CMe_2 \right]$$

$$\xrightarrow{Me_2C{=}CH-CH{=}CH-COOMe} \boxed{Me_2C{=}CH-\text{(цикло-}CMe_2\text{)}-CH-COOMe}$$

**Литература.** *Carruthers W.* Some Modern Methods of Organic Synthesis, Cambidge University Press, 1971, p. 94.

## 4. Энантиоселективная реакция Михаэля

Задача состоит в том, чтобы атаковать тригональный атом углерода в $\beta$-положении к карбонильной группе лишь с одной стороны с помощью реагента, эквивалентного синтону — донору алкильной группы $R^{(-)}$. Региоселективность (т. е. реакция только в $\beta$-положении) требует, как мы видели, применения реагента Гилмана, являющегося органокупратом состава $R_2CuLi$.

Замысел Кори состоял в том, чтобы использовать для катиона металла хиральный комплексообразующий агент в форме показанного на с. 176 (верхняя схема) аминоспирта. Этот спирт легко получается исходя из эфедрина — природного соединения, сравнительно доступного как в форме (+)-энантиомера, так и (−)-энантиомера.

X = I$^{(-)}$, ТГФ
S = ТГФ

Получен прекрасный результат: селективная реакция с нижней стороны плоскости молекулы циклогексенона дает от 75 до 90% целевого продукта с 85—92%-ным избытком одного из энантиомеров. К тому же аминоспирт, служивший асимметрическим индуктором, регенерируется.

В рамке (нижняя схема) изображена вероятная структура переходного состояния, в котором нуклеофильный атом меди образует $d,\pi^*$-комплекс с акцепторным атомом углерода енона. Один из атомов лития образует мостик между кислородом субстрата и кислородом хирального фрагмента. Второй атом лития хелатируется двумя атомами азота диамина, участвующими в удерживании литийалкильного реагента RLi. Такая степень организации, объединяющая металлические центры, атомы двух органических молекул, молекулы растворителя и противоионы, напоминает сложную

структуру активного центра фермента; отсюда и прекрасная надмолекулярная химия этого процесса.

**Литература.** *Corey E. J., Naef R., Hannon F. J.* J. Am. Chem. Soc., 1986, v. 108, pp. 7114—7116.

## 5. Хитрые осы

Исследователи из Министерства сельского хозяйства США испытывали в природных условиях синтетический феромон, благодаря которому насекомые семейства полужесткокрылых *Podisus maculiventris* собирались в рой. Они были удивлены, обнаружив, что ловушка со смесями различных летучих соединений, содержащими и этот феромон, привлекает одновременно один из видов ос *Vespula maculifrons.*

Какие же из компонентов оказались такими привлекательными для ос? В первую очередь, молекулы линалоола, $\alpha$-терпинеола и (E)-гексеналя-2, причем действие этих соединений было синергичным. Линалоол представляет собой диеновый ациклический спирт, $\alpha$-терпинеол — циклический ненасыщенный спирт, (E)-гексеналь-2 — сопряженный линейный альдегид.

В чем причина привлекательности для ос *Vespula* феромонов семейства *Podisus*? На первый взгляд она выглядит необъяснимой, поскольку эти виды насекомых занимают совершенно различные экологические ниши. *V. maculifrons* не нападают на *P. maculiventris* и совсем ими не интересуются. Однако осы *V. maculifrons* грабят пчел, которые строят свои гнезда в земле. Другой вид добычи, которую они очень любят, — это насекомые, питающиеся листьями.

Линалоол A является соединением, встречающимся повсюду в растительном царстве; это один из главных предшественников содержащихся в растениях монотерпенов с 10 атомами углерода, к которым относится и гликозид линалоола (а также гликозиды других монотерпеновых спиртов). При переваривании листьев эти гликозиды гидролизуются, выделяя летучие спирты, среди которых находятся линалоол и $\alpha$-терпинеол B. Что касается (E)-гексеналя-2 C, известного под названием «листового альдегида», то его находят более чем в 30 семействах растений. При повреждении листа ферменты превращают линолевую кислоту D в кислоту C, чрезвычайно характерную для поврежденных листьев. Поэтому полагают, что смесь линоленовых кислот A, B и C имеет запах, характерный для поврежденных и вянущих листьев. Осы *V. maculifrons* использу-

12 Зак. 177

ют его как общий кайромон, привлекающий их к листоядным насекомым, которыми они питаются.

И последнее замечание. Обращает на себя внимание структурное сходство многих феромонов, особенно феромонов насекомых и ароматических веществ, которыми мы пользуемся. Линалоол, как и α-терпинеол, относятся к монотерпеновым спиртам, определяющим запах многих сортов винограда (например, муската) и множества вин. (E)-Гексеналь-2 в смеси с гексеналем содержится в большом количестве в виноградном соке сортов гренаш и сультана. Нет ли тут какой-то универсальной лексики запахов? В этом заключается один из важнейших вопросов, которые ставят перед нами химические коммуникации, т. е. общение организмов путем испускания пахучих веществ.

Литература. *Aldrich J. R., Kochansky J. P., Sexton J. D.* Experientia, 1985, v. 41, pp. 420—421.
*Rapp A., Mandery H.* Experientia, 1986, v. 42, pp. 873—884.

### 6. Химия на основе $C_1$-соединений

В Японии существует крупная исследовательская программа по химии, основанная на использовании в качестве универсальных предшественников одноуглеродных соединений. Цель, поставленная перед 14 крупными фирмами—участницами программы, состоит в получении этанола, уксусной кислоты, этиленгликоля, олефинов. Нефтяной кризис 1973 г. подстегнул это направление химии.

Исходя из монооксида углерода по реакции $2CO + 3H_2$ получают этиленгликоль. Фирма «Юнион Карбайд» осуществляет восстановление CO на дорогостоящем катализаторе родии под повышенным давлением.

Литература. *Keim W., Berger M., Schlupp J.* J. Catal., v. 61, p. 359.
*King D. L., Cusamano J. A., Gorten R. L.* Catal. Rev.—Sci. Eng., 1981, v. 23, pp. 233—263.
*Ford P. C.* Catalytic Activation of Carbon Monoxide, ACS Symp. series 152, American Chemical Society, Washington, 1981.

Монооксид углерода можно также гидрировать ($4CO + 8H_2$) непосредственно в изобутанол с селективностью 25% в лабораторных условиях и 11% в промышленных масштабах. Этот процесс, разработанный фирмой BASF, может быть далее дополнен дегидратацией в изобутилен. Последний путем присоединения метанола превращается в метил-*трет*-бутиловый эфир, который можно использо-

вать в качестве не содержащей свинца добавки, увеличивающей октановое число бензина.

**Литература.** *Röper M.* Habilitationschrift, RWTH Aachen, 1985.

Реакция между CO и $2H_2$ дает метанол; французский Институт нефти совместно с японской фирмой «Идемицу» разработал различные катализаторы для этого превращения, приводящего к образованию продуктов с содержанием 50—70% метанола, 16—23% этанола и пропанола, 4—7% *н*-бутанола, 2—3% амилового спирта и 1—3% высших спиртов, начиная с гексанола.

**Литература.** *Courty P., Durand D., Freund E., Sugier A.* J. Mol. Catal., 1982, v. 17, pp. 241—254.

Химия метанола, ежегодное производство которого составляет около 16 Мт (1986), привлекает особое внимание. На пилотной установке в Новой Зеландии для превращения метанола в бензин используется процесс фирмы «Мобил» (катализ молекулярными ситами, цеолитами типа H-ZSM-5), по которому природный газ превращается в метанол в одну стадию.

**Литература.** *Csicsery S., Laszlo P.* В кн.: Preparative Chemistry Using Supported Reagents, *Laszlo P.*, ed., Academic Press, San Diego, CA., 1987.

Прежде крупнейшим технологическим процессом, по которому из $C_1$-предшественника получали жидкое топливо, был процесс Фишера—Тропша, использовавшийся немцами в годы второй мировой войны. Из смесей монооксида углерода и водорода получали смесь насыщенных и ненасыщенных этиленовых углеводородов, главным образом линейных. Речь идет о восстановительной полимеризации CO, которая развивается в геометрической прогрессии (распределение Шульца—Флори). Распределение продуктов можно прогнозировать путем простого расчета исходя из молярного соотношения исходных реагентов.

**Литература.** *Gillies M. T.* $C_1$ Based Chemicals from Hydrogen and Carbon Monoxide, Noyes Data Corporation, Park Ridge, N. J., 1982.

В настоящее время лучшим способом получения уксусной кислоты является процесс фирмы «Монсанто», заключающийся в карбонилировании метанола монооксидом углерода.

**Литература.** *Falbe J.* New Syntheses with Carbon Monoxide, Springer-Verlag, Berlin, 1980.

Разработаны также процессы восстановительного карбонилирования метанола, приводящие к этанолу или ацетальдегиду: $CH_3OH + CO + H_2 = CH_3CHO + H_2O$, степень превращения в которых достигает 97%, а селективность по ацетальдегиду до 80%.

**Литература.** *Keim W.* Pure Appl. Chem., 1986, v. 58, pp. 825—832.

Диоксид углерода — третий важнейший $C_1$-предшественник, колоссальная распространенность ($10^{14}$ т!) которого компенсируется неблагоприятными термодинамическими характеристиками, так как молекула $CO_2$ слишком устойчива. Наиболее широкое применение диоксида углерода состоит в получении метанола ($CO_2 + 2H_2 = CH_3OH$).

Другое применение диоксид углерода находит в реакции Сабатье ($CO_2 + 4H_2 + 2H_2O$), характеризующейся $\Delta G°$ (298 K) = −27 ккал/моль, термодинамическая выгодность которой основана на образовании двух молекул воды. Эта реакция отличается своими «химическими эверестами»: образованием высокоэнергетических интермедиатов, наличием очень высоких энергетических барьеров (30—171 ккал/моль), образованием множества побочных продуктов. Обычно ее проводят при давлениях выше атмосферного и повышенных температурах (чаще всего выше 300 °C). Недавно найдена каталитическая система, состоящая из $Ru/RuO_x$, нанесенных на рутил ($TiO_2$) с диаметром частиц около 20 Å, в присутствии которой реакция Сабатье идет при комнатной температуре. Что еще важнее, эту реакцию можно совершенствовать и далее. Если облучить рутил, являющийся полупроводником, видимым светом в зоне проводимости (3 эВ), то скорость образования метана возрастает в 4—5 раз.

**Литература.** *Thàmpi K. R., Kiwi J., Grätzel M.* Nature, 1987, v. 327, pp. 506—508.

Последнее из применений $CO_2$, о котором мы здесь упомянем, — это образование с помощью различных катализаторов продуктов $[2\pi + 2\pi + 2\pi]$-циклоприсоединения с двумя или четырьмя молекулами бутадиена-1,3.

Химия $C_1$-соединений особенно привлекательна на бумаге. Это химия «из подручных материалов», основанная на использовании таких ресурсов, как уголь, ископаемые битумы, биомасса и т. п. Пока цена барреля нефти остается низкой (скажем, ниже 50 долл.), она вызывает академический интерес, за исключением стран, удаленных от нефтяных месторождений, таких, как Новая Зеландия или Япония.

# Глава 15

# АКЦЕПТОРНЫЕ СИНТОНЫ

## 1. Структурные тонкости и биологическая активность. Метотрексат

**Урацил не входит в состав ДНК, тогда как его метилированный аналог тимин — одно из четырех азотистых оснований ДНК. Превращение дезоксиуридиловой кислоты в дезокситимидиловую на за-**

≡ $N^{5}$, $N^{10}$-*метилентетрагидрофолат*

≡ *дигидрофолат*

dUMP dTMP

R–*монофосфат дезоксирибозы*

*dUMP–дезоксиурацилмонофосфат*

*dTMP–дезокситимидилмонофосфат*

TC

dUMP → dTMP

$N^{5}$, $N^{10}$–*метилентетрагидрофолат*

*дигидрофолат*

*глицин*

NADPH + $H^{+}$

*тетрагидрофолат*

*дигидрофолатредуктаза*

*TC–тимидилат синтетаза*

*серин*

$NADP^{+}$

ключительной стадии биосинтеза нуклеотидов осуществляется метилирующим агентом $N^5,N^{10}$-метилентетрагидрофолиевой кислотой. Выше на схеме реакции метилирующий фрагмент обведен кружком. При передаче метилирующего фрагмента метилентетрагидрофолат превращается в дигидрофолиевую кислоту.

Метилирование dUMP в dTMP осуществляется ферментом тимидилатсинтетазой, другой фермент дигидрофолатредуктаза восстанавливает дигидрофолат в тетрагидрофолиевую кислоту.

Клетки в состоянии деления и, следовательно, быстрого размножения на синтез своей ДНК потребляют большое количество dTMP. С другой стороны, во всех живых существах от бактерий до млекопитающих содержится универсальный фермент дигидрофолатредуктаза. С давних пор было замечено, что введение фолиевой кислоты подопытным животным ускоряет рост опухолей. Возможна ли химиотерапия некоторых видов рака путем введения ингибитора дигидрофолатредуктазы?

Эта мысль лежала в основе систематических синтезов многочисленных аналогов фолиевой кислоты. Несмотря на не слишком большую глубину теоретической мысли при постановке таких исследований обширная работа по синтезу принесла свои результаты. Были открыты многие вещества, родственные фолиевой кислоте, которые действительно оказались ингибиторами дигидрофолатредуктазы.

В верхней части схемы изображена фолиевая кислота, а внизу метотрексат, между которыми имеется только очень незначительное, можно сказать, исчезающе малое различие в структурах — всего лишь одна группа OH заменена на изоэлектронную ей группу $NH_2$ примерно того же размера. Тем не менее фермент прекрасно

замечает это ничтожное различие в структуре, связывая метотрексат в 50 000 раз прочнее, чем фолиевую кислоту, которая является его нормальным субстратом. Поскольку клетки изначально содержат мало фолиевой кислоты, метотрексат практически полностью подавляет восстановление в тетрагидрофолат, что убивает клетки. В этом же состоит и его недостаток, поскольку он уничтожает все клетки без разбора. В результате из-за токсичности длительное применение метотрексата исключается. Тем не менее он используется в качестве лечебного препарата во время приступов лейкоза, при раковых заболеваниях костной ткани и костного мозга, а также при болезни Ходжкина.

Известны и другие аналоги фолиевой кислоты — ингибиторы дигидрофолатредуктазы. Например, антибактериальный препарат триметоприм обладает в $10^5$ раз более высоким сродством к дигидрофолатредуктазе кишечной палочки, чем к аналогичному ферменту позвоночных, и поэтому является эффективным антибиотиком.

Рентгенодиффракционным методом установлена структура многих дигидрофолатредуктаз из *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, куриного фермента, которые были первыми в этом ряду. Установлены детальные структуры фермента в комплексе с метотрексатом и триметопримом в активном центре, что позволило весьма тонко моделировать взаимодействие фермента с ингибиторами и субстратами и выяснить причины ингибиторной активности.

**Литература.** *Страейр Л.* Биохимия. В 3 т.: Пер. с англ. — М., Мир, 1984—1985.
*Cromartie T. H.* J. Chem. Ed., 1986, v. 63, pp. 765—768.
*Пиментел Дж., Кунрод Я.* Возможности химии сегодня и завтра: Пер. с англ. — М.: Мир, 1993.

## 2. Функциональные вариации на структурную тему

Стероидные гормоны весьма разнообразны по своей биологической активности, влиянию на метаболизм сахаров (глюкокортикоидов), сексуальное поведение (андрогены и эстрогены), на процессы поддержания электролитического равновесия в организме (минералокортикоиды).

Все эти соединения содержат один и тот же остов тетрациклической структуры. Например, различие между структурами А и В кажется минимальным. Между тем прогестерон А обеспечивает имплантацию яйцеклетки в стенку матки и продолжение беременности, тогда как тестостерон В представляет собой андроген, регулирую-

щий сексуальное поведение и волосяной покров. Прогестерон является предшественником тестостерона в биосинтезе.

Пути метаболизма, обеспечивающие биосинтез стероидов, также весьма разнообразны. У небеременных женщин андростерондион C превращается в яичниках в эстрон E и в эстрадиол F, тогда как третий эстроген эстриол G образуется в печени. Физиологическая роль эстрадиола F состоит в том, что он способствует увеличению размеров женской груди.

Процесс превращений C—E—F—G обуславливается на последних десяти неделях беременности, одновременно эстроген D служит исходным веществом для последовательности превращений D—E—F—G, осуществляемых в плаценте (D—E—F) и в печени (F—G).

Однако образование эстриола идет теперь главным образом в организме плода исходя из сульфата H через превращения H—I—G в плаценте. У женщин отношение G/(E + F) в конце беременности возрастает по сравнению с периодом до оплодотворения в 13 раз!

**Литература.** *Oakey R. E.* Chem. in Britain, 342—345, апрель 1987.

### 3. Производство ароматических и вкусовых добавок

Прежде всего дадим представление о масштабах этого производства. Объем мировых продаж в 1985 г. составил 5,5 млрд. долл. Эта сумма распределяется следующим образом: ароматические вещества 18%, важнейшие масла 17%, добавки 31%, ароматические смеси 34%, причем торговля ими сосредоточена в основном в Европе (37%), за которой следует США (28%) и Япония (9%). Менее развита торговля этой продукцией в Латинской Америке (8%), Восточной Европе (5%); 13% приходится на весь остальной мир. Рынок добавок медленно растет на 3—5% в год. Их производство распределено весьма неравномерно: 15 наднациональных компаний делят между собой около половины всего сбыта, тогда как другая половина приходится на сотни более мелких фирм.

«Чемпионом» на рынке вкусовых добавок неизменно остается ванилин.

Перечислим четыре самые крупные компании, действующие в этой области:

1. International Flavors and Fragrances (США) — 9,5% сбыта, 14—15% всех прибылей за последние 10 лет.
2. Quest International (в Великобритании и Нидерландах действует под названием Unilever) — 7,2% мирового рынка.
3. Givaudan (Hoffmann — La Roche в Швейцарии) — 5,8% мирового рынка.
4. Firmenich (Швейцария) — 4,3% мирового рынка, лидер в области сбыта духов.

Производители духов в Грассе оказались жертвами неправильной оценки тенденций развития промышленности примерно 20 лет назад. Они специализировались на природных эссенциях, полагая, что положение этой отрасли производства непоколебимо и ему не угрожают конкуренты, выпускающие синтетические заменители. На самом деле именно синтетические ароматизирующие вещества почти полностью вытеснили старомодные производства, основанные на применении природных веществ, экстрагируемых из растений.

13 Зак. 177

Литература. *Layman P. L.* Chem. Eng. News, 1987, No. 20, pp. 35—38.

## 4. Промышленный синтез L-ДОФА

L-ДОФА (3,4-дигидроксифенилаланин) S-конфигурации является одним из немногих лекарственных веществ, которыми можно лечить болезнь Паркинсона. Фирма «Монсанто» производит его способом, изображенным ниже на схеме. В основе его лежит конденсация по Кнёвенагелю, в которой уксусный ангидрид служит основанием и дегидратирующим агентом, а также этерифицирует фенол, в результате чего получается азалактон, который гидролизуют в производное стирола. Ключевая стадия синтеза включает энантиоселективное гидрирование этиленовой связи с образованием изомера при энантиомерной селективности 95%. Чтобы получить L-ДОФА полагается обработать продукт бромоводородом.

HO H COOH + $H_2C$ NHCOCH$_3$ O $CH_3$

$Ac_2O$

AcO H O $H_2O$ N O $CH_3$ $CH_3$

AcO H COOH NHCOCH$_3$ O $CH_3$

$H_2$, катализатор

HO COOH HO $NH_2$ HBr

AcO COOH NHCOCH$_3$ O $CH_3$

Me O P Rh P H O Me

Асимметрическое гидрирование осуществляется с помощью растворимого хирального катализатора, открытого Джеффри Уилкинсоном (нобелевская премия по химии за 1973 г.). Речь идет о родии (I), встроенном в тригональную бипирамиду с хиральным дифосфином (ось симметрии $C_2$, но без плоскости симметрии) в качестве лиганда, связывающим также атом водорода. Для получения этого катализатора используют хлоридный комплекс родия с циклооктадиеном-1,4 и дифосфин R,R-конфигурации при давлении молекулярного зодорода 4 бар.

Этот синтез иллюстрирует некоторые важные принципы:

1) если нет богатых возможностей для формирования ароматических циклов *de novo*, то лучше исходить из уже готового бензольного цикла;
2) ценным представляется метод синтеза аминокислот через азалактоны;
3) использование растворимого металлоорганического катализатора для асимметрического гидрирования.

**Литература.** *Knowles W. S., Sabacky M. J., Vineyard B. D., Weinkauff D. J.* J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 2567.
*Knowles W. S.* J. Chem. Ed., 1986, v. 63, pp. 222—225.

### 5. Биомиметический синтез стероидов

Профессор Уильям С. Джонсон, который в свои 74 года продолжает активно работать в Станфорде с группой из 10 кандидатов наук, уже в течение более чем 30 лет пишет эту увлекательную новую главу органической химии. Основная мысль состоит в том, чтобы синтезировать стероидные гормоны так, как это делает природа, путем кислотно катализируемой циклизации полиенов.

Например, под действием тетрахлорида олова в качестве кислоты Льюиса изображенный на схеме реакции аллиловый спирт циклизуется в тетрациклический диен. Отметим *транс*-селективность в местах соединения циклов, определяемую присоединением в *анти*-конфигурации по двойной связи. Двумя присоединяемыми группами служат карбокатион в качестве электрофила и возникающая двойная связь в качестве нуклеофила. Далее осуществляется двойной озонолиз, а на последней стадии — двойная внутримолекулярная циклодегидратация, которой предшествует двойное альдольное присоединение. Таким путем получают (±)-16,17-дегидропрогестерон.

Сам (±)-прогестерон можно получить аналогичным способом. Этиленкарбоновая кислота служит ловушкой винильного катиона, который очень неустойчив и потому обладает высокой реакционноспособностью.

Следующая стадия (и при разработке путей синтеза, и на практике) заключается в регулировании абсолютной стереохимии продукта. Приведем прекрасный пример: асимметрический центр C(11), хотя и сильно удаленный от инициирующей и завершающей циклизацию групп, регулирует абсолютную стереохимию центральной этиленовой связи.

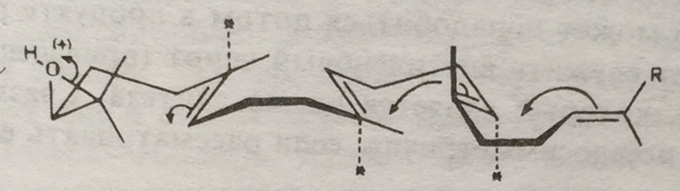
Остается лишь уточнить условия, с тем чтобы повысить выходы. Джонсону это удалось путем применения вспомогательных групп, стабилизирующих карбокатионы; при этом выходы существенно возрастают, а время реакций сокращается. В приведенном ниже примере в отсутствие вспомогательных групп выход спустя час с начала реакции составлял всего 1—2%. После введения групп,

A = H 30 %
A = CH=CMe$_2$ 77 %

A = H 1 ч : 1–2%
A = CH=CMe$_2$ 1 мин: 83%

стабилизирующих карбокатионы, выход стал практически количественным.

Джонсон полагает, что ему удалось уяснить одну из ключевых особенностей ферментативной активности в процессе биологической циклизации (в микросомах печени) 2,3-эпоксисквалена в протоланостерин. Он убежден, что фермент содержит отрицательно заряженные группы в местах, отмеченных на схеме звездочками, которые в активном центре фермента, где связывается эпоксисквален, локально стабилизируют положительный заряд, делая таким путем циклизацию быстрой и количественной.




**Литература.** *Johnson W. S., Brinkmeyer R. S., Kapoor V. M., Yarnell T. M.* J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 8341.
*Johnson W. S., Telfer S. J., Cheng S., Schubert U.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 2517—2518.
*Johnson W. S., Lindell S. D., Steele J.* J. Am. Chem. Soc., 1987, v. 109, pp. 5852—5853.

## Глава 16

# РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

### 1. Симметризующий ретросинтез

Часто бывает полезно ввести в предшественник больше симметрии, чем это может понадобиться потом в продукте реакции. Примером может служить ацетиленовый спирт (приведен ниже на схеме в рамке), который является целью синтеза. Связь, помеченная звездочкой, псевдосимметрична, если рассматривать ее как продукт

HO H * H O H H

Me O COOH COOH COOH MeO Me$_3$SiO O O OMe OMe O Me$_3$SiO HOOC HOOC COOMe COOMe MeOOC MeOOC HOOC HOOC OH OH

дисимметрического присоединения по двойной этиленовой связи. Отсюда возникает мысль начать с бутена, точнее с *транс*-бутена-2, поскольку мы хотим получить *эритро*-спирт. Структура промежуточного эпоксида определяется процессом активации, которому он подвергается. Достаточно обработать этот эпоксид ацетиленидом, чтобы получить желаемый спирт.

Другой пример позаимствован из синтеза Данишевского. Первая весьма важная стадия этого ретросинтеза состоит в симметризации путем введения второй карбоксильной группы. Ее несложно потом удалить, поскольку она находится в винилоговом положении (через промежуточную двойную связь C=C в $\beta$-положении к карбоксильной группе). Следовательно, декарбоксилирование при нагревании должно идти гладко. Дикарбоновая кислота одновременно представляет собой еще и циклогексенон. Циклогексен можно получить по реакции Дильса—Альдера. Далее с целью сдвига двойной связи вводят подходящую кислородсодержащую группу в положение, в котором она оказалась бы в результате такого циклоприсоединения. Это диктует, какие надо выбрать диен и диенофил в реакции Дильса—Альдера, чтобы удовлетворить обычным требованиям орбитального соответствия. Таким образом, приходим к необходимости использовать в качестве предшественника диена метилметоксивинилкетон, являющийся коммерчески доступным реактивом. Что касается диенофила, то выбираем аддукт первой реакции Дильса—Альдера между циклопентадиеном и метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с промежуточным региоселективным образованием 1,2-гликоля.

**Литература.** *Danishefsky S., Hirama M., Gombatz K., Harayama T., Berman E., Schada P. F.* J. Am. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 7020.

### 2. Реакции присоединения в ретросинтетическом анализе

Целевым соединением является спирт, в котором гидроксильная группа на шесть атомов углерода удалена от другой сложноэфирной кислородсодержащей группы. Это сразу же наводит на мысль о синтезе через раскрытие шестичленного цикла исходя из бензольных или циклогексановых предшественников. И в том, и в другом случае имеет смысл идти через образование циклогексена, поскольку один из лучших способов разрыва углерод-углеродной связи состоит в озонолизе двойной связи.

По первому пути исходят из 3-метиланизола и проводят восстановление по Бёрчу с образованием изображенного на схеме цикло-

гексадиена-1,4. Озонолиз последнего идет региоселективно, т. е. электрофильный агент присоединяется по двойной связи, наиболее богатой электронами, — именно по той связи, которая содержит метоксизаместитель. Остается гидрировать двойную связь C=C и восстановить альдегид до первичного спирта.

Согласно второму более короткому пути, исходят из 3-метилциклогексанона и проводят енолизацию, фиксацию енола в форме метилового эфира, затем озонолиз. Остается лишь, как и в первом случае, восстановить альдегид в спирт.

Третий путь основан на структурном сходстве целевой молекулы с распространенным и недорогим природным веществом — цитронеллалем, альдегидную группу которого окисляют в карбоксильную, а затем расщепляют двойную связь озоном.

Два первых пути синтеза иллюстрируют важное значение реакций присоединения, о которых не следует забывать при ретросинтетическом рассмотрении возможных подходов к синтезу, — в данном случае это образование связи в положениях 1 и 6 между атомами углерода.

## 3. Стереохимический контроль за счет вспомогательных групп

В целевой молекуле нетрудно разглядеть лактон, эквивалентный совокупности кислоты и спирта. Существенная его особенность состоит в *транс*-конфигурации спиртового гидроксила и изопропили-

дена при соседнем атоме углерода. Можно было бы надеяться получить спирт восстановлением соответствующего кетона. Однако такое восстановление гидридами металлов проходило бы с наименее экранированной стороны, что привело бы к образованию *цис*-диастереоизомера. Это затруднение содержит в себе и ключ к решению проблемы, которое заключается во введении вспомогательной группы, индуцирующей восстановление кетона с задней наиболее экранированной стороны. Отсюда возникает мысль использовать для стереоселективного восстановления третичный спирт, который выполняет двоякую функцию. Он содержит уходящую группу (что само по себе оптимизирует процесс) и обеспечивает

стереоселективность при образовании в цепи этиленовой связи. Этот третичный спирт получается путем реакции расщепления после альдольной конденсации между енолятом, принудительно образованным региоселективным путем, и ацетоном. Придется также защищать карбоксильную группу ($ArCOOH \rightarrow ArCOOMe$) для проведения ключевой стадии восстановления кетона. Последний можно получить окислением бензильного атома углерода в карбоксилсодержащем производном ($X = NH_2$). Региоселективность обеспечивается пространственной близостью этой группы. Можно исходить из соединения, содержащего карбоксильную группу в положении 1 антрацена, который следует подвергнуть дигидрированию с последующим превращением $-COOH \rightarrow CONH_2$.

**Литература.** *Bohlmann F., Eickeler E.* Chem. Ber., 1979, v. 112, p. 2811.

### 4. Окислительный ретросинтез

Будучи углеводородами, хотя и ненасыщенными, сесквитерпены растительного происхождения, называемые «баценен» и «триходиен» не очень подходят в качестве целевых продуктов при ретросинтетических рассуждениях. Следуя завету Дантона («Смелость, смелось и еще раз смелость!»), имело бы смысл заменить одну из метильных групп при четвертичном атоме углерода на альдегидную группу $-CHO$. Какую же именно? Очевидно, ту, которая открывает путь к двум ненасыщенным связям $C{=}C$ и $C{=}O$, разделенным двумя тетраэдрическими атомами углерода, поскольку это основополагающий мотив для сигматропной [3.3]перегруппировки, в данном случае перегруппировки Кляйзена. Это приводит к виниловому и аллиловому эфирам в качестве субстратов для перегруппировок Кляйзена. Их можно получить путем указанного на схеме разрыва, а в «обратном», синтетическом смысле — по реакции Виттига. Партнеры для реакции Виттига получаются в свою очередь до реакции Дильса—Альдера, с одной стороны, для образования илида фосфора исходя из соответствующего бромида, а с другой — исходя из 2-метилциклопентен-1-карбоновой кислоты, которую придется восстановить в первичный спирт литийалюминийгидридом с тем, чтобы этот спирт затем прореагировал с муравьиной кислотой $HCOOH$.

Далее для завершения синтеза остается только восстановить альдегид $RCHO$ в метилзамещенное производное $RCH_3$. Один из способов проведения этого процесса заключается в переводе альде-

гида в гидразон под дейстием гидразина, а затем в обработке продукта *трет*-бутилатом калия.

**Литература.** *Suda M.* Tetrahedron Lett., 1982, v. 23, pp. 427—428.

### 5. Защитим леса! Синтез фронталина

В структуре многих феромонов насекомых содержится один и тот же основополагающий мотив — 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан. Кроме феромона, привлекающего вредителей сосен на юге Соединенных Штатов *Dendroctonus frontalis* и являющегося целью нашего синтеза, тот же мотив встречается в половом феромоне родственных насекомых с востока США *Dendroctonus brevicomis* и насекомого, паразитирующего на коре европейского вяза *Scolytus multistriatus.*

Для запуска циклизации в напряженной бициклической системе можно использовать эпоксид. Показанный на приводимой ниже

схеме разрыв связи (ключевая стадия) предполагает раскрытие эпоксидного цикла при кислотном катализе с участием соседней кетонной группы. Такая бициклизация катализируется 0,1 М $HClO_4$. Эпоксиацетон можно получить исходя из соответствующего олефина действием *м*-хлорнадбензойной кислоты. На практике не требуется защищать карбонильную группу, чтобы избежать вторичной реакции, которая была бы в присутствии данного реагента реакцией Байера—Виллигера. Ненасыщенный кетон можно получить конденсацией этилацетилацетата и тозилата, как показано на схеме реакции, исходя из коммерчески доступного спирта. $\beta$-Кетоэфир декарбоксилируется обычным путем — гидролизом и нагреванием.

**Литература.** *Mori K., Kobayashi S., Matuni M.* Agric. Biol. Chem., 1975, v. 39, p. 1889.
*Bellas T. E., Brownlee R. G., Silverstein R. M.* Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 5149.
*Bartlett P. A., Myerson J.* J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1625.
*Bartlett P. A. et al.* J. Chem. Ed., 1984, v. 61, pp. 816—817.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебное издание

Пьер Ласло

ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В 2-х томах

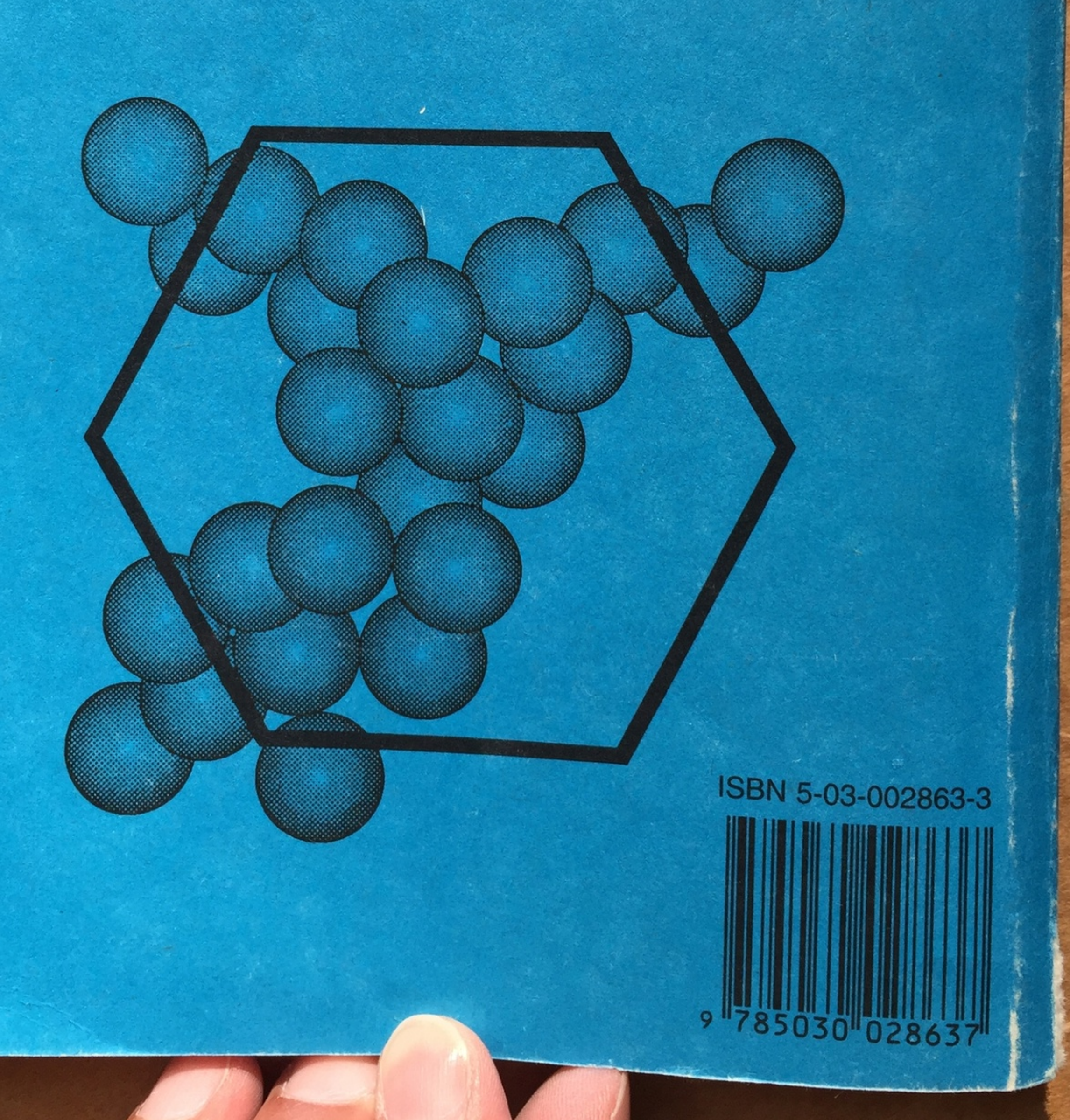
Том 2

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов
Зам. зав. редакцией канд. хим. наук Т. И. Почкаева. Ведущий редактор Б. М. Комарова
Художник Н. В. Дубова. Художественный редактор Л. М. Аленичева
Технические редакторы Л. П. Чуркина, В. Н. Ефросимова. Корректор В. И. Клевцова

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.
Подписано к печати 10.07.98. Формат 60 × 90 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура таймс.
Усл. печ. л. 12,50. Уч.-изд. л. 12,20. Изд. № 3/9127. Тираж 5000 экз. С 014. Зак.№ 177.
ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» Государственного комитета Российской Федерации по печати
129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

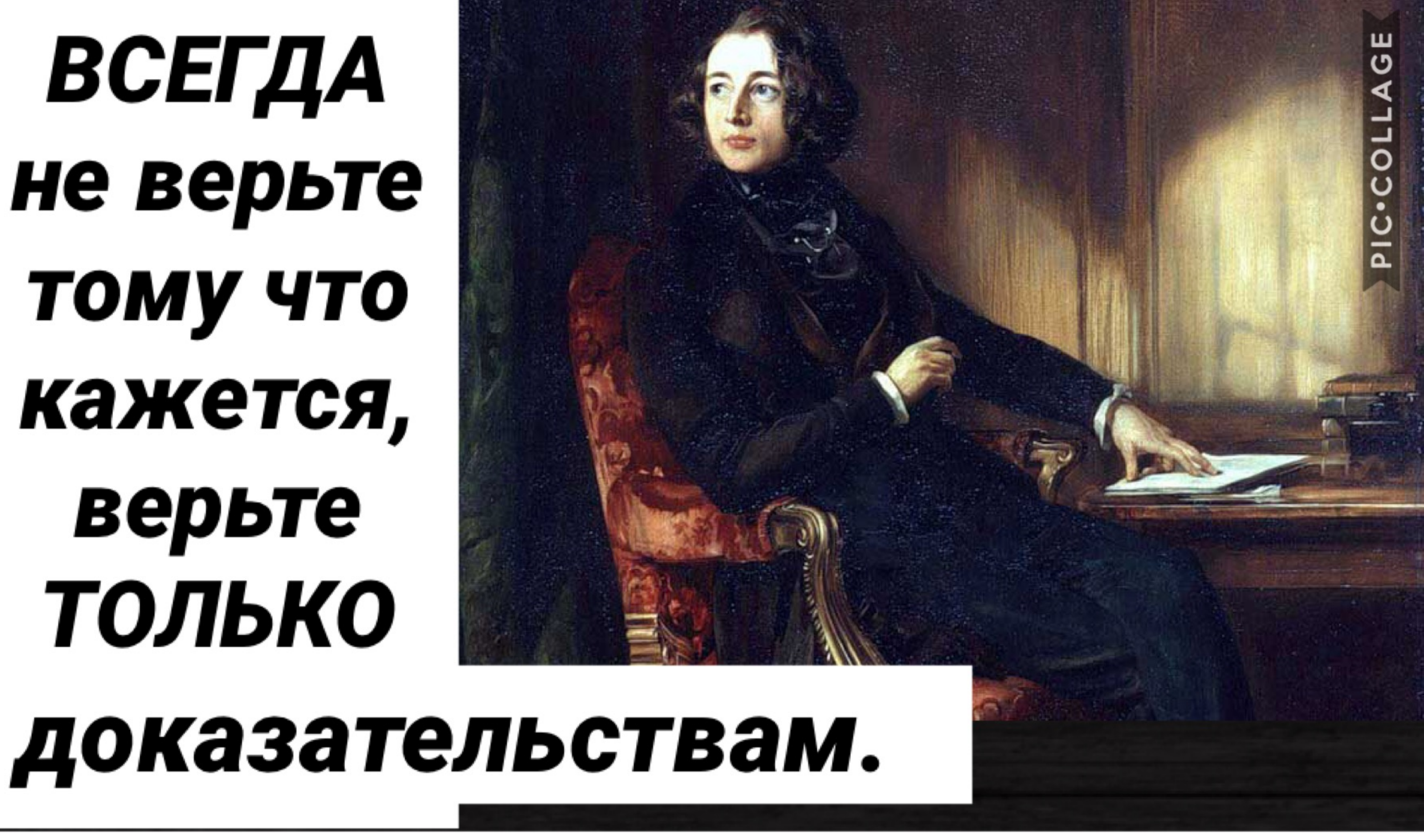
Отпечатано с готовых оригинал-макетов в ГУП "Облиздат"
248640 г. Калуга, пл. Старый торг, 5, тел. 57-40-70

Два фактора определяют ход большинства реакций в органической химии – это взаимодействие зарядов и орбитальное соответствие. Некоторые существенные свойства атома или группы атомов сохраняются при переходе их из одной молекулы в другую.



ISBN 5-03-002863-3
9 785030 028637

П. Ласло ЛОГИКА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА 2




Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.